Über Darstellung und Eigenschaften von Derivaten des 4-Amino-azetidin-2-ons

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Jürgen Koch

aus Lübeck

- 1965 -

8221

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547609_0065

Über Darstellung und Eigenschaften von Derivaten des 4-Amino-azetidin-2-ons

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Jürgen Koch

aus Lübeck

- 1965 -

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Juni 1965

Dekan: Professor Dr.Dr. G. Weitzel

1. Berichterstatter: Dozent Dr. G. Opitz

2. Berichterstatter: Professor Dr. Eugen Müller

Die vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung und unter der Leitung von

Herrn Dozenten Dr. G. O p i t z

im Chemischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt.

Für die vielen wertvollen Ratschläge und die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit danke ich Herrn Dozenten Dr. G. Opitz sehr herzlich.

Dem Institutsdirektor, Herrn Professor Dr. Eugen M ü l l e r gilt mein Dank für die Überlassung eines Laborplatzes.

Inhaltsverzeichnis

Seite

A. Einleitung 9

B. Aufgabe der eigenen Arbeit 16

C. Ergebnisse der eigenen experimentellen Arbeit 16

I. Darstellung von 4-Amino-azetidinonen-(2) durch Cycloaddition von Enaminen an Isocyanate 17
1) Einfache ß-Lactame 17
2) Bis- und Poly-ß-Lactame 3o

II. Thermische Dissoziation der 4-Amino-azetidin-2-one in Enamin und Isocyanat 39

III. Versuche zur Vergleichssynthese der 4-Amino-azetidin-2-one durch "Synthese über Kreuz" aus Amidinen und Ketenen 5o

IV. Vergleichssynthese der 4-Amino-azetidinone durch stufenweisen Aufbau 64

D. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse 67

E. Beschreibung der Versuche 69

I. Einfache ß-Amino-ß-lactame 69
(1) Allgemeine Arbeitsweise 69
(2) 4-Pyrrolidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) 71
(3) 4-Piperidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) 75
(4) 4-Hexamethylenimino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) 75
(5) 4-Morpholino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) 76
(6) 4-Morpholino-3,3-diäthyl-1-phenyl-azetidinon-(2) 77
(7) 4-Morpholino-3,3-dimethyl-1-(α-naphthyl)-azetidinon-(2) 78

Seite

(8) 4-Morpholino-3,3-diäthyl-1-p-chlorphenyl-azetidinon-(2) 8o
(9) 4-Pyrrolidino-3,3-diäthyl-1-p-chlorphenyl-azetidinon-(2) 8o
(1o) 4-Morpholino-3,3-dimethyl-1-p-chlorphenyl-azetidinon-(2) 81
(11) 4-Morpholino-3,3-dimethyl-1-p-nitrophenyl-azetidinon-(2) 81
(12) 4-Pyrrolidino-1-äthyl-3,3-dimethyl-azetidinon-(2) 82

II. Bis- und Poly-ß-lactame 83

(1) Bis-[4-(4-morpholino-2-oxo-3,3-dimethyl-azetidino)-phenyl]-methan 83
(2) 1,4-Bis-[4-(N-Methyl-anilino)-2-oxo-3,3-dimethyl-azetidino]-benzol 85
(3) Geschwindigkeit der Ringöffnung von 1,4-Bis-[4-(N-Methyl-anilino)-2-oxo-3,3-dimethyl-azetidino]-benzol mit Wasser, Äthanol und Piperidin 85
(4) N,N'-Bis-[4-(2-oxo-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidino]-piperazin 86
(5) Polymeres N-{4-[4-(2-oxo-3,3-dimethyl)-benzyl]-phenyl}-4-piperazino-3,3-dimethyl-azetidinon-(2) 87

III. Thermische Dissoziation der ß-Amino-ß-lactame in Enamin und Isocyanat 88

(1) Arbeitsmethodik 88
(2) 4-Pyrrolidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) 88
(3) 4-Morpholino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) 89
(4) 4-Piperidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) 9o
(5) 4-Hexamethylenimino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) 91

Seite

IV. Kreuzversuche 92

(1) Arbeitsmethodik 92

(2) Umsetzung von N,N-Tetramethylen-N'-phenyl-formamidin mit Isobutyrylchlorid und Triäthylamin 93

(3) Umsetzung von 4-Pyrrolidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) mit Isobutyrylchlorid und Triäthylamin 93

(4) Umsetzung von 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Phenyl-isocyanat 94

(5) Umsetzung von 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit α-Naphthyl-isocyanat 95

(6) Umsetzung von N,N-Dimethyl-N'-phenyl-formamidin mit Isobutyryl-chlorid und Triäthylamin 95

(7) Umsetzung von N,N-Dimethyl-N'-phenyl-formamidin mit Propionyl-chlorid und Triäthylamin 96

(8) Umsetzung von N,N-Dimethyl-N'-(α-naphthyl)-formamidin mit Iso-butyrylchlorid und Triäthylamin 96

(9) Umsetzung von N,N-Dimethyl-N'-(α-naphthyl)-formamidin mit Dimethylketen 97

(1o) Versuch einer Umsetzung von 6-Dimethyl-amino-3,3,5,5-tetramethyl-1-(α-naphthyl)-piperidindion-(2,4) mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin 98

(11) Zersetzung von 6-Dimethylamino-3,3,5,5-tetramethyl-1-(α-naphthyl)-piperidindion-(2,4) mit Kalilauge 98

Seite

(12) Umsetzung von N,N-Dimethyl-N'-phenyl-benzamidin mit Triäthylamin und Isobutyrylchlorid 99

(13) Umsetzung von 1-Dimethylamino-1-phenyl-2-methyl-propen-(1) mit Mesylchlorid und Triäthylamin 99

V. Vergleichssynthese der ß-Amino-ß-lactame durch stufenweisen Aufbau 1oo

(1) Umsetzung von 1-Morpholino-2-methyl-propen-(1) mit Phosgen, Anilin und Triäthylamin 1oo

(2) Umsetzung von 1-(N-Methyl-anilino)-2-methyl-propen-(1) mit Phosgen, Anilin und Triäthylamin 1o1

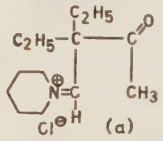
F. IR-Spektren 1o2

Literaturverzeichnis 1o6

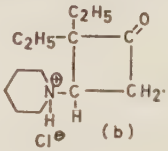
A. Einleitung

Die Reaktivität der Doppelbindung von Olefinen wird durch α-ständige Aminogruppen beträchtlich gesteigert. Sie ermöglicht eine Vielzahl von Reaktionen, die bei einfachen Olefinen unbekannt sind. Dazu gehören die Cycloadditionsreaktionen zwischen Enaminen und Verbindungen mit reaktionsfähigen Mehrfachbindungen, die erst in den letzten Jahren systematisch untersucht worden sind.

1959 fanden G. OPITZ und H. ADOLPH [1], daß aus Acetylchlorid und 1-Piperidino-2-äthylbuten-(1)statt des erwarteten Immoniumsalzes (a) das Hydrochlorid des 2,2-Diäthyl-3-piperidino-cyclobutanons (b) entsteht.

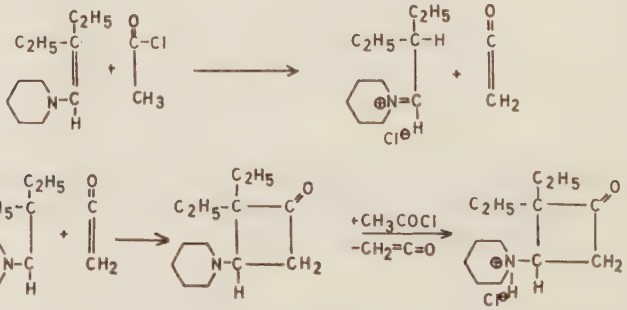


(a)



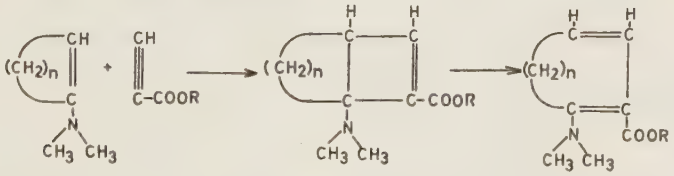
(b)

Sie interpretierten dieses überraschende Ergebnis folgendermaßen: Ein Teil des Enamins dient als Säurefänger und setzt aus dem Säurechlorid Keten in Freiheit, welches mit überschüssigem Enamin zum Cyclobutanonderivat reagiert:

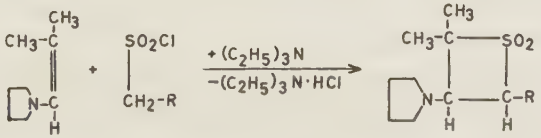


Untersuchungen von G. OPITZ, M. KLEEMANN und F. ZIMMERMANN [44, 45, 46, 48] bestätigten diese Annahme. M. KLEEMANN [35] ließ Carbonsäurechloride in ein äquimolares Gemisch von Enamin und Triäthylamin eintropfen. Dabei übernahm das stärker basische Triäthylamin die Rolle des Säurefängers, und das auf diese Weise generierte Keten [69] lagerte sich unter Bildung eines ß-Amino-cyclobutanons an die Doppelbindung des Enamins. Durch Darstellung analoger Cyclobutanonbasen aus Enaminen und freiem Keten konnte F. ZIMMERMANN [75] zeigen, daß es sich bei dem Ringschluß um eine Cycloaddition handelt. R.H. HASEK und J.C. MARTIN [23] bestätigten dieses Ergebnis durch ähnliche Arbeiten. In der Folge erschienen weitere Veröffentlichungen über Cycloadditionen der Enamine. K.C. BRANNOCK [9, 1o, 11] et al. setzten Enamine mit elektrophilen Olefinen wie Acrylsäureester, Maleinsäureester, Acrylnitril, Dicyanoäthylen und α,ß-ungesättigten Sulfonen und Nitroverbindungen zu Cyclobutanderivaten um.

Enamine aus cyclischen Ketonen bilden nach BRANNOCK [12] mit Acetylencarbonsäureestern ungesättigte, thermisch labile Vierringe, die sich bei Temperaturen oberhalb von 35° zu höhergliedrigen Ringen umlagern:



Durch Abfangen von Sulfenen [7o] mit Enaminen gelangten G. OPITZ, H. ADOLPH [42] und H. SCHEMPP [54] sowie G. STORK und I.J. BOROWITZ [7, 67] zu ß-Amino-trimethylensulfonen:



Über die Reaktion der Enamine mit Dehydrobenzol, bei der Benzocyclobutene mit einem Aminrest in Benzylstellung entstehen, berichtete M.E. KUEHNE [39].

Die Bereitwilligkeit der Enamine zum Ringschluß mit Ketenen und Sulfenen regte dazu an, als Partner andere Verbindungen mit kumulierten Doppelbindungen einzusetzen. Geeignet hierzu erschienen in erster Linie Isocyanate, deren Neigung zur Cycloaddition bekannt ist. Die einfachste Reaktion dieser Art ist die Dimerisierung der aromatischen Isocyanate zu Diazetidindionen [2]:

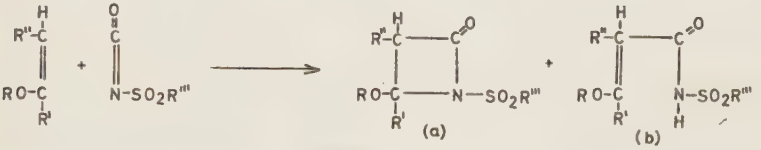
Bei den wesentlich trägeren aliphatischen Isocyanaten tritt diese Reaktion nicht ein.
In Gegenwart von Basen wie Kalium- und Natriumacetat, -carbonat, -formiat und tertiären Aminen trimerisieren Isocyanate zu Isocyanuraten [2, 32, 38, 51, 60]:

Durch Addition von Isocyanat an Ketoketenacetale [52, 53] entstehen substituierte Azetidindion-ketale:

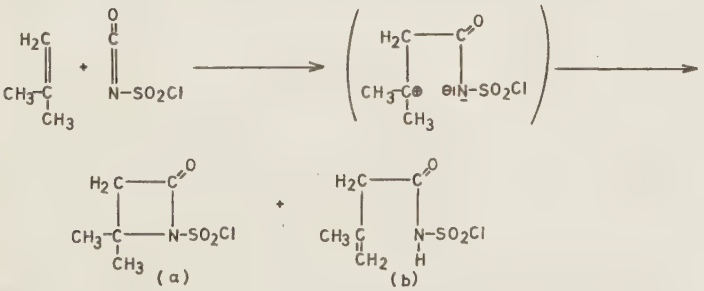
Auch Tetramethoxyäthylen reagiert trotz seiner symmetrischen Struktur glatt mit Phenylisocyanat zum 3,3,4,4-Tetramethoxyphenyl-azetidinon-(2) [29].
Mit Aldoketenacetalen bilden sich keine Vierringe, sondern offenkettige, ungesättigte Verbindungen:

Die besonders aktiven Sulfonylisocyanate reagieren mit Aldo- und Ketoketenen zu Azetidindion-Derivaten[18, 19]:

und mit Vinyläthern zu N-substituierten 4-Alkoxy-azetidin-2-onen (a) [15]:



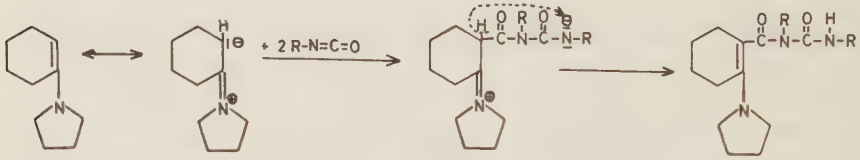
Je nach Art der Substituenten und der Reaktionsbedingungen entstehen auch N-substituierte ß-Alkoxy-acrylamide (b). Nach R. GRAF [18] setzt sich Chlorsulfonyl-isocyanat sogar mit Olefinen des Typus $R_2C{=}CH_2$, $R_2C{=}CHR$, $R_2C{=}CR_2$ und, bedeutend langsamer, mit RCH=CHR und $RHC{=}CH_2$ zu ß-Lactamen um. So erhielt er mit Isobuten ein Gemisch aus 7o Teilen 1-Chlorsulfonyl-4,4-dimethyl-azetidinon-(2) (a) und 3o Teilen des ungesättigten Carbonsäureamid-N-sulfochlorids (b):



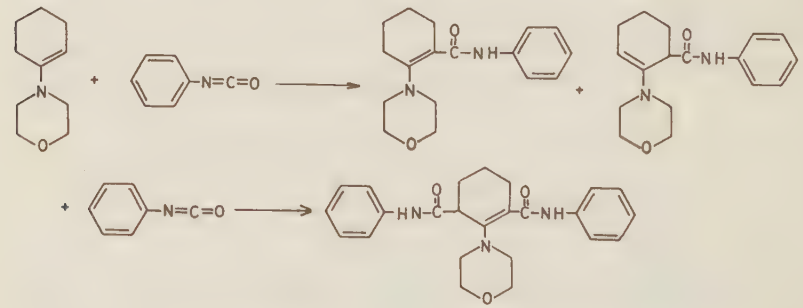
Das Verhältnis a:b hängt im wesentlichen von den Substituenten ab. Beim Erwärmen lagert sich a in b um. Analog reagiert Fluorsulfonyl-isocyanat. Elektrophile Substituenten wie Cl, CN und COOR vermindern die Reaktionsfähigkeit der Olefine oder heben sie, wie im Falle des Methallylchlorids, ganz auf.

Unter den aromatisch substituierten Olefinen liefern nur Styrol und ß-Methyl-styrol ß-Lactame.

Diese Ergebnisse von R. GRAF ließen vermuten, daß bei stärkerer Aktivierung des Olefins, z.B. durch einen Aminrest, auch schon mit gewöhnlichen aromatischen Isocyanaten Cycloaddition eintreten würde.
Das Verhalten von Enaminen mit ß-H-Atom gegenüber Isocyanaten wurde in den letzten Jahren von verschiedenen Arbeitskreisen untersucht. Dabei tritt kein Ringschluß zu ß-Lactamen ein. D.H. CLEMENS und W.D. EMMONS [14] nahmen folgenden Reaktionsverlauf an:



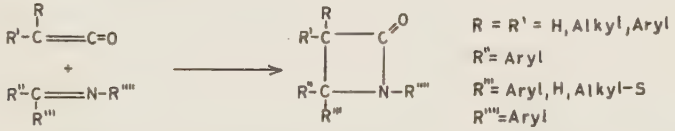
G. BERCHTOLD [5] konnte diese These schon kurz darauf widerlegen, indem er bewies, daß es sich bei den obigen 1:2-Addukten nicht um Harnstoffderivate, sondern um Dicarbonsäuredianilide handelte:



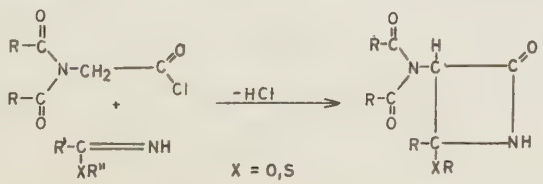
1-Morpholino-6-methyl-cyclohexen-(1) kann dementsprechend nur ein Mol Phenylisocyanat addieren, wobei die Position der Doppelbindung im Addukt noch nicht gesichert ist. Die Ergebnisse BERCHTOLDS wurden durch gleichartige Arbeiten anderer Autoren [17, 31, 50] bestätigt.

Voraussetzung für Additionsreaktionen dieses Typs ist ein ß-H-Atom auf Seiten der Enamine. Ist diese nicht erfüllt, wie im Falle der ß-verzweigten Enamine, so bleibt nur die Möglichkeit einer Cycloaddition zu ß-Amino-ß-lactamen.

ß-Lactame [13, 40, 59, 71] oder Azetidinone-(2) weichen wegen der Ringspannung in ihrem Verhalten von den übrigen Lactamen ab, indem sie leicht Ringspaltungen unterliegen. Dem entspricht eine sehr geringe Bildungstendenz bei Anwendung konventioneller Verfahren der Lactamsynthese, z.B. bei der Wasserabspaltung aus den entsprechenden Aminosäuren, so daß die Entwicklung spezieller Darstellungsmethoden erforderlich war. Die ersten Vertreter dieser Stoffklasse stellten H. STAUDINGER [61, 64] und Mitarbeiter aus Ketoketenen und Schiffschen Basen her.



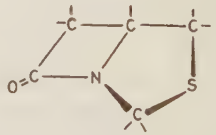
Einen starken Impuls erhielt die Chemie der Azetidinone-(2) durch die Strukturaufklärung des Penicillins. Auf die vielen, in der Folge veröffentlichten ß-Lactam-Synthesen kann hier nicht im einzelnen eingegangen werden. Eine umfassende Übersicht über die vorliegende Literatur bis 1960 gibt J.A.MOORE[40]. Seine Angaben über die neuere Literatur sind dagegen lückenhaft. Zu ergänzen sind die Synthesen von YOSHIDA [73, 74] und SUNAGAWA [68], eine neue Veröffentlichung von J.L. KNUNJANZ et al.[37] sowie die bereits in der Einleitung angeführten Verfahren von F. EFFENBERGER und R. SCARPATI. Besonders interessant im Zusammenhang mit der eigenen Arbeit ist außerdem die von G. HILGETAG [27] gefundene Synthese von ß-Lactamen aus Diacylamino-acylchloriden und Imidoestern oder Imidothioestern.



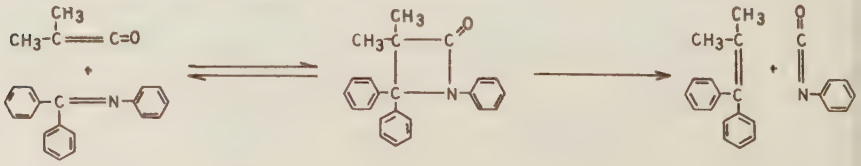
Die Stabilität und die chemischen Eigenschaften der ß-Lactame vor allem die Resistenz gegen saure und alkalische Hydrolyse, hängen im wesentlichen von der Art und Anzahl der Substituenten ab. In fast allen Fällen nimmt die Beständigkeit mit steigender Anzahl und wachsendem Umfang der Substituenten zu. Diese Erscheinung dürfte vor allem mit sterischen Effekten erklärt werden [19]. Von den zahlreichen Reaktionen der ß-Lactame sei hier nur auf die im Hinblick auf die eigene Arbeit speziell interessierenden Umsetzungen kurz eingegangen.

Monocyclische ß-Lactame, bei denen die Substituenten der Amidgruppe in einer Ebene liegen, sind auf Grund einer stabilisierenden Resonanz einigermaßen beständig gegen hydrolytische Ringspaltung.

In Penicillin wird die Resonanz durch den angegliederten Ring aufgehoben, so daß derartige bicyclische ß-Lactame wesentlich hydrolyseempfindlicher sind. Mit einer Ausnahme entstehen in allen bisher bekannten Fällen sowohl bei der sauren als auch bei der alkalischen Hydrolyse ß-Aminosäuren. Nach F. EFFENBERGER [15] tritt jedoch bei der Einwirkung von Natriumäthylat auf N-substituierte 4-Alkoxy-azetidin-2-one Ringspaltung an der N_1-C_4-Bindung ein.



Die thermische Spaltung der ß-Lactame wurde zuerst von H. STAUDINGER [63] untersucht. Er beobachtete neben dem Zerfall in die ursprünglichen Ausgangsstoffe Keten und Schiffsche Base je nach Struktur der ß-Lactame mehr oder weniger die Bildung von Olefin und Isocyanat:



Die zur Dissoziation erforderliche Temperatur hängt von den Substituenten ab. Gewöhnlich sind die ß-Lactame umso stabiler, je höher die zu ihrer Bildung benötigte Temperatur ist.

Im IR-Spektrum ist die Carbonylabsorption der ß-Lactame gegenüber spannungsfreien Lactamen nach höheren Frequenzen verschoben. Sie liegt in Lösung [3] innerhalb des Bereiches von 1730-1760 cm^{-1} und steigt bei ß-Lactamen mit ankondensiertem Ring auf 1770-1780 cm^{-1}.

B. Aufgabe der eigenen Arbeit

Es sollte untersucht werden, ob ß-verzweigte Enamine mit Isocyanaten im Sinne einer Cycloaddition zu 4-Amino-azetidin-2-onen reagieren. Weiter war es das Ziel der Arbeit, die Konstitution der erwarteten Cycloaddukte durch Abbau oder Vergleichssynthese zu beweisen und ihre chemischen Eigenschaften in Abhängigkeit von der Art ihrer Substituenten zu untersuchen.

C. Ergebnisse der eigenen experimentellen Arbeit

Bei der angestrebten Synthese von Derivaten des 4-Amino-azetidinons-(2) nach der Gleichung

wurde sowohl die Enamin- als auch die Isocyanatkomponente nach bestimmten Gesichtspunkten variiert. Der Strukturbeweis wurde zunächst indirekt durch hydrolytische Ring-

spaltung und weiteren Abbau geführt. Erst gegen Ende der Untersuchungen gelang eine Vergleichssynthese der ß-Lactame und ihrer Hydrolyseprodukte.
Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden z.T. in einer Kurzzuschrift veröffentlicht [47].

I. Darstellung von 4-Amino-azetidinonen-(2) durch Cycloaddition von Enaminen an Isocyanate

1) Einfache ß-Lactame

Für die Wahl der Komponenten waren folgende Überlegungen maßgebend: das Enamin sollte möglichst stabil, jedoch so reaktionsfähig sein, daß es sich mit dem Isocyanat bereits bei niedriger Temperatur umsetzt. Am geeignetsten schien 1-Pyrrolidino-2-methyl-propen. Es war naheliegend, zunächst Phenylisocyanat als Reaktionspartner einzusetzen, da es leicht zugänglich und ziemlich reaktionsfreudig ist.

Aus Gründen, auf die später näher eingegangen werden soll, (S.49), erwies es sich als zweckmäßig, auf Lösungsmittel zu verzichten und die reinen Komponenten bei Temperaturen von 5o-9o° zusammenzugeben. 1-Pyrrolidino-2-methyl-propen und Phenylisocyanat reagierten jedoch auch schon bei Zimmertemperatur unter kräftiger Erwärmung. Es entstand ein hellgelbes, beim Abkühlen langsam zäher werdendes Öl, das bei 25° quantitativ durchkristallisierte. Die Destillation im Wasserstrahlvakuum lieferte im Temperaturbereich von 46-54,5° eine farblose Flüssigkeit, die sich nach Erwärmen auf Zimmertemperatur in der Vorlage spontan erhitzte und nach dem Abkühlen durchkristallisierte. Wie spätere Versuche bestätigten, liegt zwischen Enamin und Isocyanat einerseits und dem ß-Amino-ß-lactam andererseits ein leicht umkehrbares, thermisches Gleichgewicht vor:

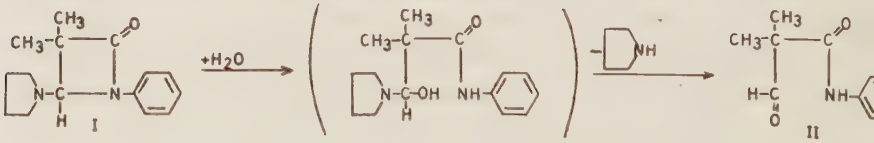
Im vorliegenden Fall trat die Rückspaltung bei besonders niedriger Temperatur ein, und die Ausgangsstoffe, die wegen ihrer nahe beieinanderliegenden Siedepunkte gemeinsam übergingen, vereinigten sich in der Vorlage wieder exotherm zum 4-Pyrrolidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) (I).

Im Destillationskolben blieb ein zäher, gelber Sirup zurück, der beim Erkalten zu einer glasartigen Masse erstarrte. Daraus konnte ein farbloses, feinkristallines Nebenprodukt isoliert werden, das sich durch sein IR-Spektrum sowie durch den Schmp. 277,5° als Triphenylisocyanurat zu erkennen gab. Der Mischschmp. mit einem Vergleichsprodukt zeigte keine Depression. Die Verbindung hatte sich wahrscheinlich unter dem katalytischen Einfluß des Enamins (s. Einleitung) gebildet, beeinträchtigte die Ausbeute an ß-Lactam aber nur unwesentlich.

Die weitere Reinigung des Hauptproduktes bereitete erhebliche Schwierigkeiten, da es sich als außerordentlich hygroskopisch erwies. Es löste sich auffallend leicht in allen gebräuchlichen polaren und unpolaren Lösungsmitteln, ließ sich jedoch mit Hilfe eines Impfkristalls aus dem Rohprodukt aus sehr wenig Äther umkristallisieren. Die prächtigen, wasserklaren Kristalle wurden an feuchter Luft schnell trübe und überzogen sich nach kurzer Zeit mit einer öligen Schicht, die die weitere Hydrolyse hemmte. Unter Wasserausschluß waren sie längere Zeit haltbar. Das IR-Spekrtum der reinen Substanz in KBr (Abb. 6a, S.1o2) zeigte intensive ß-Lactamabsorption bei 174o K, daneben jedoch auch weniger kräftige NH-, Carbonyl- und Amidbanden, die den Verdacht nahelegten, daß die Substanz schon während der Zubereitung der KBr-Preßlinge teilweise hydrolysiert war. Eine Stütze für diese Vermutung konnte darin gesehen werden, daß die ß-Lactamabsorption beim Stehenlassen der Verbindung an der Luft schnell zu Gunsten der Fremdbanden schwächer wurde und

nach einiger Zeit ganz verschwand (Abb. 6b, S.1o2).
Wegen der Neigung zur Hydrolyse, die auch bei den übrigen ß-Amino-ß-lactamen mehr oder weniger stark zu beobachten war, wurden die IR-Spektren in der Folge in absol. Lösungsmitteln aufgenommen.
Die Bestimmung des Äquivalentgewichtes durch Titration mit n/1o $HClO_4$ in Eisessig gegen Kristallviolett als Indikator [16] ergab einen Wert, der ziemlich genau mit dem für das 1:1-Addukt berechneten übereinstimmte. Eine Verbrennungsanalyse konnte wegen der Hydrolyseempfindlichkeit nicht durchgeführt werden.

Ein direkter Strukturbeweis von I durch Darstellung auf einem anderen Wege erschien wegen der thermischen und chemischen Labilität wenig aussichtsreich. Deshalb wurde zunächst versucht, die Verbindung schrittweise abzubauen und die Struktur der Abbauprodukte durch Vergleichssynthese zu sichern. Bei der ausgeprägten Wasserempfindlichkeit von I lag als erster Schritt eine hydrolytische Ringöffnung nahe, die nach dem IR-Spektrum (Abb. 6b, S.1o2) zu einem Amidaldehyd führte. Vermutlich hatte der Pyrrolidinrest in 4-Stellung die N_1-C_4-Bindung im Azetidinon-Ring so weitgehend gelockert, daß nicht mehr die übliche Hydrolyse der ß-Lactame zur ß-Aminosäure eingetreten war, sondern Hydrolyse zu Pyrrolidin und Dimethyl-malonaldehydsäureanilid (II).



Tatsächlich lieferte das feste ß-Lactam mit schwefelsaurer, alkoholischer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung (BRADYs Reagenz [8]) einen Niederschlag (III) vom Schmp. 147-148°, dessen Verbrennungsanalyse die für das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon ("DNPH") von II berechneten Werte ergab.
Durch Hydrolyse des in Benzol gelösten ß-Lactams mit kalter, verdünnter Salzsäure gelangte man zum freien Amidaldehyd (II dessen IR-Spektrum (Abb. 7, S.1o3) die Banden bei 325o (N-H) 1725 (CH=O), 1652 (Amid I) und 153o K (Amid II) zeigte, die

bereits im Spektrum des ß-Lactams angedeutet waren. Er erwies sich als luftbeständig und thermisch so stabil, daß er ohne nennenswerte Zersetzung im Vakuum destilliert werden konnte. Nach Umkristallisieren aus Petroläther wurde er in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 62° erhalten. Die Analyse ergab zufriedenstellende Werte. II bildete dasselbe DNPH vom Schmp. 147-148°, das durch direkte Einwirkung von BRADYs Reagenz auf das ß-Lactam entstanden war (III).

Eine Probe des Aldehyds II wurde unter Wasserausschluß einer Zersetzungsdestillation unterworfen. Oberhalb von 16o° trat Zersetzung ein, und bei weiterer Steigerung der Temperatur bis 26o° kondensierte in der Vorlage Diphenylharnstoff vom Schmp. 236°. Daneben erhielt man eine farblose Flüssigkeit, die intensiv nach Isobutyraldehyd und Phenylisocyanat roch. Die Zersetzung war offensichtlich z.T. im Sinne einer Retro-Michael-Reaktion abgelaufen:

II

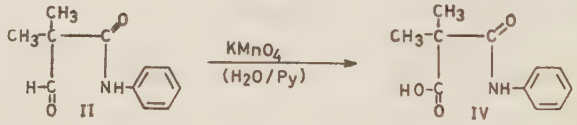
Isobutyraldehyd wurde als DNPH, Phenylisocyanat durch Zugabe von Morpholin als N-Anilinocarbonyl-morpholin identifiziert. Das Auftreten von Diphenylharnstoff ist dagegen schwer zu deuten. Es spricht für einen radikalischen Mechanismus. Nimmt man als Primärschritt die Homolyse

an, so entsprechen alle Reaktionsprodukte den üblichen Stabilisierungsreaktionen der Radikale. Bei der Zersetzungsdestillation von Phenyl-formyl-acetanilid und Acetessigsäureanilid fanden W. WISLICENUS [72] und L. KNORR [36] ebenfalls Diphenylharnstoff.

Um die Struktur des Amidaldehyds II zu beweisen, versuchte man, in Umkehrung der obigen Zerfallsreaktion den Aldehyd durch Addition von Isobutyraldehyd an Phenyliso-

cyanat zu synthetisieren.
Analoge Reaktionen von Isobuttersäureäthylester [30] bzw. Diphenylacetaldehyd [55] mit Phenylisocyanat in Gegenwart von Triphenylmethyl-natrium waren bereits bekannt.
Beim Vereinigen der ätherischen Lösungen von Isobutyraldehyd und Phenylisocyanat in Anwesenheit von Trityl-natrium fand eine exotherme Reaktion statt, die den Äther aufsieden ließ und die rote Lösung fast momentan entfärbte. Nach Hydrolyse mit Essigsäure und Eindampfen der ätherischen Lösung ließ sich jedoch der Amidaldehyd II mit BRADYs Reagenz nicht nachweisen.

Zur Sicherung der Konstitution von II kam die Oxydation zu dem in der Literatur [53] beschriebenen Dimethylmalonsäure-monoanilid (IV) in Betracht.



Dazu wurde ein schonendes Oxydationsverfahren ausgewählt[25], bei dem nicht die Gefahr einer Verseifung der Anilidgruppe bestand.
Der Aldehyd wurde in wenig Pyridin gelöst und bei -3° langsam mit einer Lösung von Kaliumpermanganat in Pyridin/Wasser versetzt, die dabei völlig entfärbt wurde. Das Filtrat vom Braunstein wurde zur Trockne eingedampft. Aus dem festen Rückstand ließen sich farblose Nadeln isolieren, deren IR-Spektrum (Abb. 8, S.103) mit dem einer Vergleichssubstanz[+] übereinstimmte; der Mischschmp. zeigte keine Depression. Beim Erhitzen über den Schmp. trat Decarboxylierung ein; das entstandene Isobuttersäureanilid wurde durch Sublimation gereinigt.
Die oben geschilderten Reaktionen sind im Reaktionsschema 1 (S.23) zusammengefaßt.

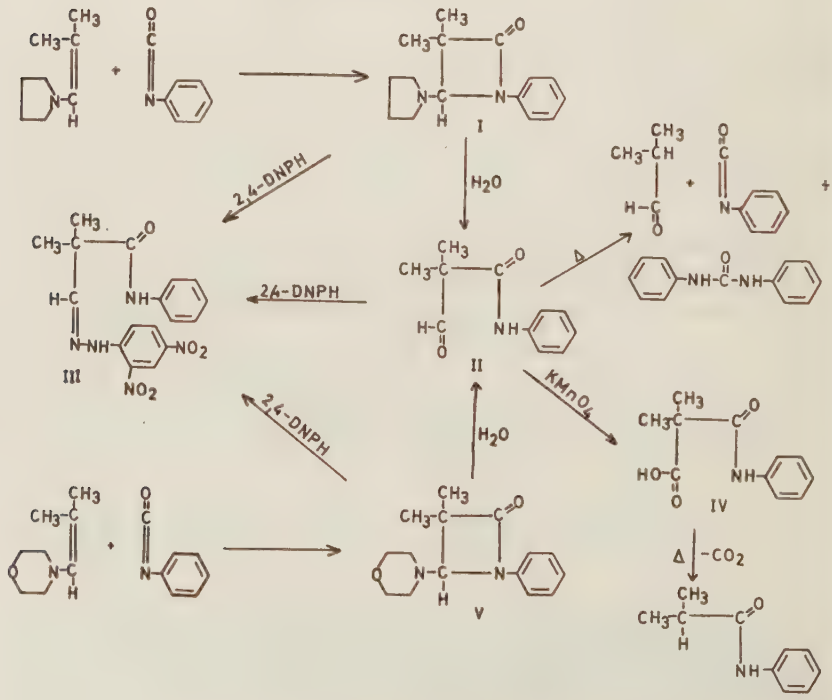
[+] Für die freundliche Überlassung des Präparates sei Herrn Professor Dr. R. Scarpati (Istituto di Chimica Organica della Università, Napoli) an dieser Stelle gedankt.

Da sich I wegen seiner Hydrolyseempfindlichkeit nur schwierig handhaben ließ, sollte zunächst die Reaktionsfähigkeit der ß-Amino-ß-lactame durch Veränderung eines der beiden Reaktionspartner herabgesetzt werden. Bei gleichbleibendem Isocyanat bestand die Möglichkeit, entweder den Aminrest oder die Alkylsubstituenten zu variieren. Den größeren Erfolg versprach der Ersatz des Pyrrolidins durch ein Amin von geringer Basizität, da eine Verringerung des "Elektronendrucks" auf die schwache N_1-C_4-Bindung zu einer Verminderung der Hydrolyseempfindlichkeit führen sollte. Wegen der geringen Abnahme der Basizität der cyclischen Amine in der Reihenfolge Pyrrolidin (p_k 11,27), Piperidin (11,22), Hexamethylenimin (11,2o) [22] war zu erwarten, daß sich die entsprechend substituierten ß-Lactame in ihrer Hydrolyseanfälligkeit nicht wesentlich unterscheiden würden, während der Basizitätssprung zum Morpholin (p_k 8,36) eine deutliche Zunahme der Beständigkeit des 4-Morpholino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) gegenüber den anderen drei ß-Lactamen erhoffen ließ. Das Experiment bestätigte diese Voraussage. Die unter ähnlichen Bedingungen wie oben durchgeführte Umsetzung zwischen 1-Morpholino-2-methyl-propen und Phenylisocyanat bedurfte anfangs der Zufuhr von Aktivierungsenergie, verlief dann aber kräftig exotherm. Das ölige Reaktionsprodukt kristallisierte nach einigem Stehen völlig durch.
Bei dieser wie auch bei allen anderen Reaktionen von Enaminen mit Isocyanaten fiel in geringer Menge ein Nebenprodukt an, das mit Hilfe seines IR-Spektrums als Harnstoff-Derivat erkannt und durch Vergleichssynthese identifiziert werden konnte. Die Enamine enthalten meist trotz sorgfältiger fraktionierter Destillation noch freies sek. Amin, das mit Phenylisocyanat zu dem entsprechenden Harnstoffderivat reagiert.

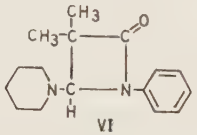
Da der Harnstoff vor der Hauptreaktion ausfällt und sich erst nachträglich teilweise in dem Isocyanat/Enamin-Gemisch löst, konnte bei den folgenden Versuchen das Enamin ohne Schwierigkeiten von Resten sek. Amins befreit werden, indem man es

zuerst in einem Tropftrichter mit einer kleinen Menge des verwendeten Isocyanats versetzte und durch eine Glasfritte von de ausgefallenen Harnstoff-Niederschlag in das Reaktionsgefäß saugte. Auf diese Weise wurde ein sehr reines 4-Morpholino-3,3 dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) (V) (vgl. Schema 1, S.23) erhalten, dessen IR-Spektrum nach Umkristallisieren aus Äther große Ähnlichkeit mit dem von I aufwies. Die in ausgezeichneter Ausbeute isolierte Verbindung war gegen Feuchtigkeit erheblich beständiger als das entsprechende Pyrrolidinderivat, zeigte jedoch immer noch eine deutliche Tendenz zur Hydrolyse, so daß die Analysenwerte in dieser Richtung stark verfälscht waren. Die Titration mit o,1 n Perchlorsäure ergab das erwarte te Äquivalentgewicht. V wurde durch 2 n HCl bei 3o-4o° analog I zu Dimethyl-malonaldehydsäureanilid hydrolysiert. Dessen 2,4-Dinitro-phenylhydrazon (III) entstand aus V mit BRADYs Reagenz in 96-proz. Ausbeute (vgl.Reaktionsschema 1).

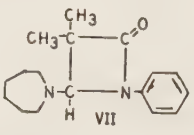
Reaktionsschema 1



Wie nach den p_k-Werten der sek. Amine zu erwarten war, besitzen die aus 1-Piperidino- bzw. 1-Hexamethylenimino-2-methyl-propen und Phenylisocyanat in exothermer Reaktion erhaltenen ß-Amino-ß-lactame VI und VII



VI



VII

sowohl in den physikalischen (Schmp., Löslichkeit, IR-Spektrum) als auch in den chemischen Eigenschaften (Hydrolyseempfindlichkeit) große Ähnlichkeit mit I. Durch Zugabe von BRADYs Reagenz zu den festen ß'Lactamen wurdem 2,4-Dinitrophenylhydrazone gewonnen, deren Misch-Schmpp. untereinander und mit III keine Depression zeigten.

Bei allen bisher dargestellten ß-Lactamen war die leichte Hydrolysierbarkeit als hervorstechendes Merkmal festgestellt worden. Die Intensitätsabnahme der Azetidinonbande im IR-Spektrum bei Zugabe eines Überschusses an Wasser zu einer Lösung des ß-Lactams in Dioxan gestattete eine große Abschätzung der Hydrolysegeschwindigkeit in homogenem Medium.

Trägt man die in Abständen von 9o Sek. bestimmten Konzentrationen c an unzersetztem ß-Lactam gegen die Zeit t auf, so liegen die Meßpunkte auf einer Parabel, deren Verlauf die Berechnung der Konzentration zu beliebigen Zeitpunkten erlaubt (s. Abb. 1, S.25).

Die Halbwertszeit der Hydrolyse von V liegt danach in der Größenordnung von einer Minute. Bei den übrigen drei ß-Lactamen verläuft die Hydrolyse so schnell, daß ihre Geschwindigkeit auf diese Weise nicht mehr meßbar ist. Diese Beobachtung beweist eindringlich, daß die Handhabung der Substanzen unter sorgfältigem Wasserausschluß erfolgen muß.

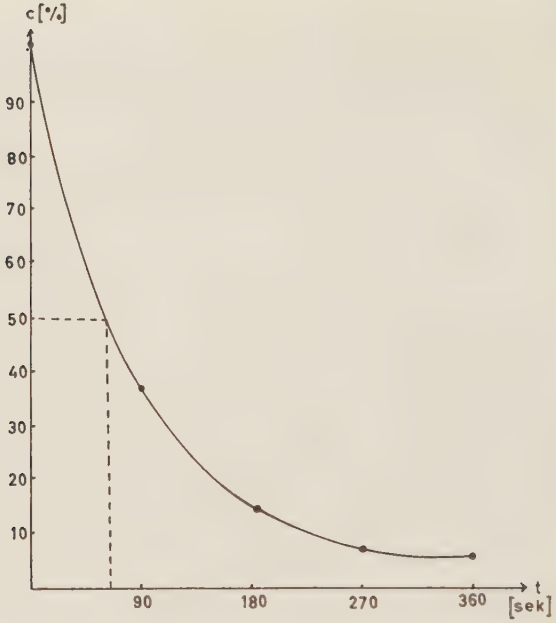
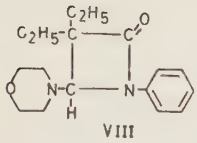


Abb. 1 Zeitlicher Verlauf der Hydrolyse des 4-Morpholino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinons-(2) in Dioxan.

Nach den Überlegungen von Seite 15 müßte die Variation der Alkylsubstituenten in 3-Stellung ebenfalls eine deutliche Änderung der chemischen Eigenschaften der ß-Lactame zur Folge haben. Nach S.A. BALLARD et al.[13] ist im allgemeinen bei zunehmender sterischer Abschirmung des Vierrings, d.h. mit steigender Anzahl und Größe der Substituenten, mit wachsender Hydrolysebeständigkeit zu rechnen. Überträgt man diese Regel auf den Fall der in ihrem chemischen Verhalten stark abweichenden ß-Amino-ß-lactame, so wäre bei Ersatz der beiden Methylgruppen durch Äthylreste eine geringere Feuchtigkeitsempfindlichkeit zu erwarten. Als Enamin wurde deshalb 1-Morpholino-2-äthyl-buten-(1) verwendet, das mit Phenylisocyanat 94 % 4-Morpholino-3,3-diäthyl-1-phenyl-azetidinon-(2) VIII) vom Schmp. 103-104° lieferte. Wie erwartet war diese



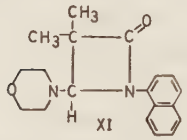
VIII

Verbindung wesentlich beständiger gegen Luftfeuchtigkeit als die 3,3-Dimethyl-Verbindung (V). Sie konnte durch Umkristallisieren aus Äther ohne Schwierigkeit zur Analyse gebracht werden.

Bei der Hydrolyse von VIII mit 2 n HCl in Aceton erhielt man in 92-proz. Ausbeute Diäthyl-malonaldehydsäureanilid IX als farbloses Öl, das nach der Destillation im Ölpumpenvakuum (Sdp. 114-116°/0,015 mm) und Umlösen aus Petroläther in Form schöner, farbloser Kristalle vom Schmp. 46,5° anfiel. Das entsprechende DNPH (X) vom Schmp. 182° entstand aus dem ß-Lactam VIII in 87-proz. Ausbeute.

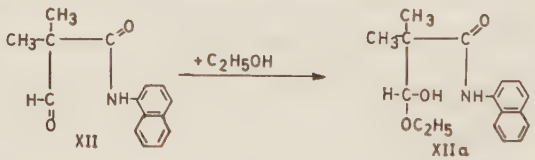
Die Tatsache, daß sich Phenylisocyanat sogar mit dem wenig reaktionsfähigen 1-(N-Methyl-anilino)-2-methyl-propen-(1) zum Azetidinon-derivat umsetzen läßt (s.S.34), beweist, daß sich die Anwendbarkeit der beschriebenen ß-Lactamsynthese über einen großen Reaktivitätsbereich auf Seiten der Enamine erstreckt. Unter den aromatischen Isocyanaten ist α-Naphthyl-isocyanat auf Grund der sterischen Behinderung seiner funktionellen Gruppe am reaktionsträgsten [2]. Unter Berücksichtigung gewisser Vorsichtsmaßregeln lieferte es jedoch ebenfalls mit Enaminen die gewünschten Cycloaddukte. Bei dieser Umsetzung tritt die Isocyanat-Trimerisierung, die bei den Reaktionen des Phenylisocyanats nur eine untergeordnete Rolle gespielt hatte, gegenüber der Cycloaddition in den Vordergrund. Gibt man äquivalente Mengen α-Naphthyl-isocyanat und 1-Morpholino-2-methyl-propen-(1) innerhalb weniger Sekunden bei 80° zusammen, schafft man also gleiche Startbedingungen für beide Reaktionen, so entsteht vorwiegend trimeres Isocyanat mit geringen Beimengungen an ß-Lactam. Die Cycloaddition wird also in diesem Fall von der konkurrierenden Trimerisierung in die Rolle einer Nebenreaktion gedrängt.
Um die unerwünschte Isocyanat-Polymerisation so weit wie möglich zu unterbinden, wurde bei dem folgenden Versuch durch langsames Eintropfen des Isocyanats in das Enamin dafür gesorgt, daß stets ein Überschuß an 1-Morpholino-2-methyl-propen-(1) vorhanden war. Erwärmen und kräftiges Rühren sollten außerdem die unsymmetrische Cycloaddition begünstigen.

Bei dieser Reaktionsführung resultierte in hoher Ausbeute das angestrebte ß-Lactam (XI), dessen Konstitution IR-spektroskopisch und durch Analyse der Hydrolyseprodukte Dimethyl-malonaldehydsäure-α-naphthylamid (XII und dessen 2,4-DNPH (XIII) gesichert werden konnte.



XI

Die Wasserempfindlichkeit des ß-Lactams XI war mit der des 1-Phenylderivats V vergleichbar. Eine deutliche Zunahme der Beständigkeit wurde nicht beobachtet.
Der durch Hydrolyse von XI entstehende Aldehyd XII (vgl.Abb.9, S.1o3) zeigt eine Eigenschaft, durch die er sich in auffälliger Weise von allen analogen Amidaldehyden unterscheidet. Beim Lösen in Äthanol lagert er unter Verlust der Aldehydfunktion (IR) spontan ein Mol C_2H_5OH an und fällt als stabile, farblose und kristalline Verbindung aus. Mit der vermuteten Halbacetal-Struktur (XIIa) ist allerdings das Fehlen einer OH-Bande im IR-Spektrum (vgl.Abb. 1o, S.1o4) nicht in Einklang zu bringen.

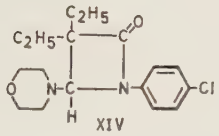


XII XIIa

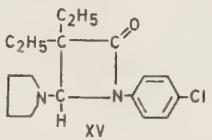
XIIa liefert genau wie XII und XI mit BRADYs Reagenz das 2,4-DNPH des Amidaldehyds.

Der Einfluß von Substituenten in p-Stellung des Phenylrings auf die Bildungstendenz und die Eigenschaften der 4-Amino-azetidinone-(2) wurde am Beispiel des p-Chlor- und p-Nitro-phenylisocyanats untersucht. Da elektronegative Substituenten wie Cl und NO_2 die Reaktivität des Phenylisocyanats erhöhen, war zu erwarten, daß diese Verbindungen schnell und quantitativ mit Enaminen reagieren würden. Eigenartigerweise war das Gegenteil zu beobachten. 1-Morpholino- bzw. 1-Pyrrolidino-2-äthyl-buten-(1) lieferten mit p-Chlorphenylisocyanat harzige bis ölige Produkte, die sich allen Kristallisationsversuchen widersetzten. Sie waren sowohl mit Äther als auch Petroläther und Benzol in jedem Verhält-

nis mischbar. Wegen dieser extremen Löslichkeit und geringen Kristallisationsbereitschaft trotz des gewöhnlich schmelzpunktserhöhenden Halogensubstituenten wurde auf eine Isolierung der Verbindungen verzichtet. Die IR-Spektren mit der ß-Lactambande bei 1735 K sowie die Analyse der Hydrolyseprodukte ließen keinen Zweifel an der Bildung der ß-Lactame XIV und XV.



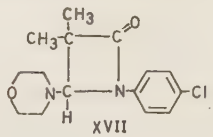
XIV



XV

Die Ausbeute wurde in beiden Fällen über das Diäthyl-malonaldehydsäure-p-chlor-anilid-2,4-DNPH (XVI) bestimmt.

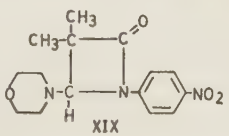
Das ß-Lactam XVII aus 1-Morpholino-2-methyl-propen-(1) und p-Chlor-phenylisocyanat zeigte ähnliche Eigenschaften. Auch in diesem Fall blieben alle Kristallisationsversuche erfolglos. Das Vorliegen des ß-Lactam-Ringes konnte durch eine kräftige Bande bei 1730 K belegt werden. Die Hydrolyse des Rohproduktes führte mit 86-proz. Ausbeute zum Dimethyl-malonaldehydsäure-p-chlor-anilid (XVIII).



XVII

Aus den Ergebnissen der Versuche mit ß-Chlor-phenylisocyanat kann man folgern, daß der Halogensubstituent die Neigung des Isocyanats zu Ringschlußreaktionen nicht entscheidend erhöht und die Kristallisationstendenz der resultierenden ß-Lactame ungünstig beeinflußt.

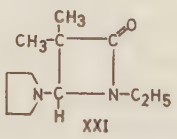
p-Nitro-phenylisocyanat und 1-Morpholino-2-methyl-propen-(1) ergaben bei Zimmertemperatur ein zähes, gelbes Öl, das nach dem IR-Spektrum hauptsächlich aus ß-Lactam (XIX) bestand. Da es nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, wurde es durch Lösen in siedendem Äthanol von einer geringen Menge Tris-[p-nitro-phenyl]-isocyanurat befreit und mit BRADYs Reagenz versetzt. Beim Umlösen aus Äthanol wurde festgestellt, daß der Niederschlag (XX) aus zwei verschiedenen



XIX

Komponenten mit dicht beieinanderliegenden Schmpp. bestand, die sich nur schwer trennen ließen. Unter dem Mikroskop konnte festgestellt werden, daß es sich bei den beiden Substanzen um dieselbe Verbindung handelt. Sie schmilzt zunächst bei 204°, erstarrt dann langsam und schmilzt bei 213° abermals. Bei mehrfachem Schmelzen und Erstarren liegt der Schmp. konstant bei 213°, doch wandelt sich die Verbindung bei längerem Liegen wieder in die bei 204° schmelzende um. Die Verbrennungsanalyse eines Gemisches der beiden Substanzen ergab die für das DNPH des Dimethyl-malonaldehydsäure-p-nitroanilids errechnete Zusammensetzung.

In der Reaktivitätsreihe der Isocyanate rangieren die aliphatischen Vertreter noch weit hinter dem α-Naphthylisocyanat am unteren Ende [2]. Während jedoch die Reaktionsträgheit des α-Naphthyl-isocyanats auf die sterische Behinderung der funktionellen Gruppe zurückzuführen ist, erschwert bei den Alkylisocyanaten der elektronenabstoßende Einfluß des aliphatischen Restes den nucleophilen Angriff. Entgegen der Erwartung reagierte jedoch auch Äthylisocyanat unter Cycloaddition mit 1-Pyrrolidino-2-methyl-propen zum 4-Pyrrolidino-1-äthyl-3,3-dimethyl-azetidinon-(2) (XXI). Die Umsetzung war nach dem IR-Spektrum des Rohproduktes nicht quantitativ verlaufen. Da eine Kristallisation aber wegen der extremen Löslichkeit in allen gebräuchlichen, polaren und unpolaren Lösungsmitteln problematisch und eine Destillation wegen der thermischen Instabilität unmöglich war, wurde eine Hälfte des Rohproduktes direkt zum Aldehyd XXII hydrolysiert, die zweite mit BRADYs Reagenz als DNPH gefällt. Die Ausbeute an dem leicht umzukristallisierenden und destillierbaren Amidaldehyd betrug 60 %, die Ausbeute an dessen DNPH (XXIII) 64 %.



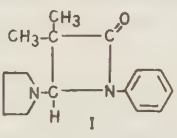
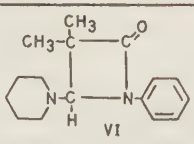
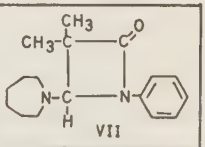
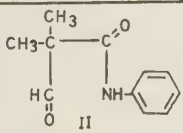
XXI

Trotz des unvollständigen Materials scheint eine kurze vergleichende Betrachtung der ß-Amino-ß-lactame gerechtfertigt. Qualitativ kann festgestellt werden, daß die Hydrolyseempfindlichkeit mit der Basizität des 4-ständigen Aminrestes

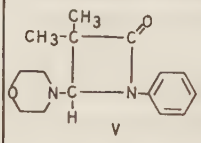
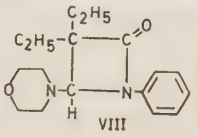
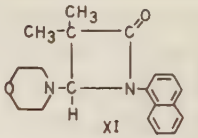
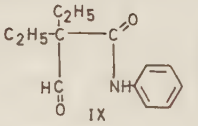
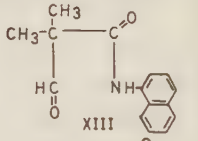
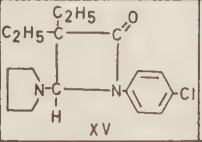
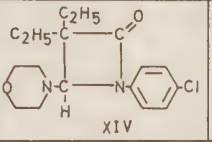
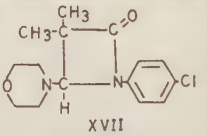
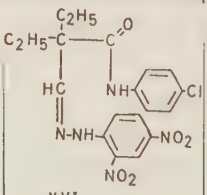
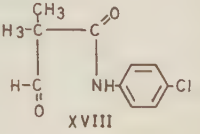
abnimmt und im übrigen wie bei anderen ß-Lactamen durch Einführung voluminöser Substituenten herabgesetzt werden kann. Die bei der Variation der Isocyanat-Komponente gemachten Beobachtungen sind dagegen schwer deutbar. Die besten Ergebnisse wurden mit Phenylisocyanat erzielt. Das Absinken der Ausbeuten in beiden Richtungen der Reaktivitätsskala läßt sich vielleicht im Falle des p-Chlor-phenylisocyanats mit einer Zunahme der Nebenreaktionen und beim Äthylisocyanat mit der ungünstigen Gleichgewichtslage erklären. Die geringe Kristallisationstendenz der ß-Lactame mit einem p-substituierten Phenylrest am Ringstickstoff bleibt völlig unklar.

Einen Überblick über die hergestellten ß-Lactame, deren Struktur durch Analysen (meist der entsprechenden Aldehyde oder deren DNPHs) belegt ist, gibt Tabelle 1.

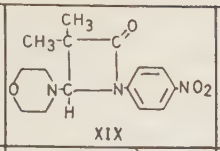
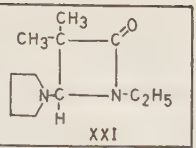
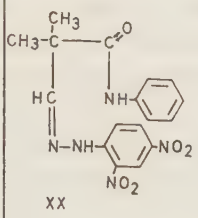
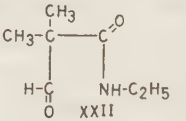
Tab. 1 : Einfache ß-Lactame

ß-Lactam	 I	 VI	 VII
Ausbeute	84% +)	92% +)	75% +++)
Schmp.	54°	56°	39-41°
ÄG Ber.	244	258	272
ÄG Gef.	245	264	273
IR (ß-L.)	1740 K	1730-1735 K	1750 K
Derivate	 II Schmp. 62° Sdp.$_{0,1}$: 110-111° DNPH (III): Schmp. 146-147°	II, III	II, III

Tab. 1 : Fortsetzung

ß-Lactam	 V	 VIII	 XI
Ausbeute	98% +)	94% +)	85% +)
Schmp.	98-99°	103-104°	99°
ÄG Ber.	260	288	310
ÄG Gef.	262	291	313
IR (ß-L.)	1750-1755 K	1725 K	1750 K
Derivate	II, III	 IX Schmp. 46,5° Sdp.$_{0,015}$: 114-116° DNPH (X): Schmp.182°	 XIII Schmp. 81° Sdp. - DNPH (XIII): Schmp.167°
ß-Lactam	 XV	 XIV	 XVII
Ausbeute	63% +++)	65% +++)	68% ++)
Schmp.	-	-	-
IR (ß-L.)	1730 K	1735 K	1735 K
Derivate	 XVI Schmp.197,5°	XVI	 XVIII Schmp.96,5-98,5°

Tab. 1 : Fortsetzung

ß-Lactam	 XIX	 XXI
Ausbeute	78% +++)	64% +++)
Schmp.	-	-
IR (ß-L.)	1750 K	1740 K
Derivate	 XX Schmpp. 204° 213°	 XXII Schmp. 42,5-43,5° Sdp.$_{0,05}$: 60° DNPH: Schmp. 159,5-160,5°

ÄG = Äquivalentgewicht

+) isoliert

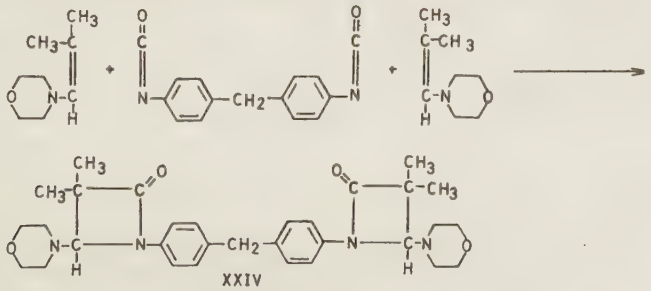
++) nach Menge des Amidaldehyds

+++) nach Menge des DNPHs

2) Bis- und Poly-ß-lactame

Eine interessante Ausdehnung des Anwendungsbereiches der geschilderten ß-Lactamsynthese versprach der Einsatz aromatischer Diisocyanate und bifunktioneller Enamine. Bis- und Poly-ß-lactame, wie sie in diesem Fall zu erwarten waren, sind in der Literatur noch nicht beschrieben.

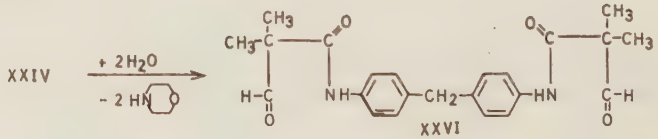
Die Umsetzung von 1-Morpholino-2-methyl-propen-(1) mit Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat zum Bis-ß-lactam XXIV



XXIV

urde mit einem Überschuß an Enamin durchgeführt, um beidseitige Reaktion am Isocyanat zu garantieren. Die nach Erwärmen auf 50° exotherm verlaufende Reaktion führte zu einer

langsam zäher werdenden, klaren Lösung, die schließlich glasähnlich erstarrte. Das IR-Spektrum besaß große Ähnlichkeit mit dem Spektrum von V. Da keine Isocyanatbande vorhanden war, war anzunehmen, daß die Umsetzung quantitativ verlaufen war. Aus Äther kristallisierte XXIV in Form großer, farbloser Kristalle vom Schmp. 71°, die im Vakuum bei Zimmertemperatur das Lösungsmittel nicht vollständig abgaben. Sie unterschieden sich vom Rohprodukt außerdem durch ihre Schwerlöslichkeit in Äther. Diese zunächst unverständliche Eigenschaften wie auch der im Vergleich zu V auffällig niedrige Schmp., beruhen vermutlich auf der Bildung eines Lösungsmitteladduktes. Für diese Annahme spricht auch die zu hohe Ausbeute von über 1oo %. Eine Zersetzung des Rohproduktes beim Umkristallisieren konnte mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da die IR-Spektren der Kristalle und des glasartigen Körpers sich nicht im geringsten unterschieden. Es gelang nicht, die Substanz durch Schmelzen im Vakuum vom Kristalläther zu befreien und so die Ausbeutebestimmung, Titration und Analyse zu ermöglichen. Bei der erforderlichen Temperatur von 72° trat Zersetzung ein, wie am Auftauchen der Isocyanatbande im IR-Spektrum (Abb. 11, S.1o4) zu beobachten war.
Der Nachweis für die beidseitige Cycloaddition des Isocyanats wurde durch die Verbrennungsanalyse des Bis-[4-(α-methyl-α-formyl-propionylamino)-phenyl]-methan-bis-[2,4-DNPH]s (XXV) erbracht.
Die Ausbeute an XXIV wurde über den Aldehyd XXVI bestimmt, der in 84-proz. Ausbeute (bezogen auf das Isocyanat) erhalten wurde.

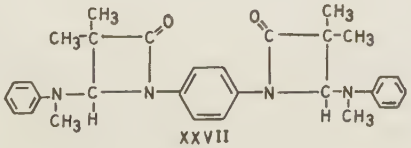


XXVI

Das Spektrum dieser Verbindung ist mit dem von II fast identisch. Der Aldehyd zersetzte sich bei längerem Stehen an der Luft sowie beim Umlösen aus Benzol langsam zu einem braunen Öl. Die Verbrennungsanalyse des Bis-DNPHs (XXVa)(Schmp. 152° aus Essigester) bestätigte die berechnete Summenformel. Nach

längerem Kochen von XXVa in Essigester erhielt man eine Verbindung vom Schmp. 208° (XXVb), die die gleiche Zusammensetzung wie das bei 152° schmelzende Präparat aufwies. Offensichtlich existieren zwei isomere Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazone.

Wie bereits bei den einfachen ß-Lactamen gezeigt, erhöhen schwach basische Aminreste die Hydrolysebeständigkeit entscheidend. Eine amerikanische Publikation, die erst während der Durchführung dieser Arbeit zugänglich wurde [49] und die sich mit demselben Problem beschäftigt, bestätigt dieses Ergebnis. Danach reagieren 1-(N-Methyl-anilino)-2-methyl-propen-(1) und Phenylisocyanat zu einem ß-Lactam von zufriedenstellender Beständigkeit, das mit einiger Vorsicht an feuchter Luft zu handhaben ist. Dafür ist eine wesentliche Verringerung der Bildungstendenz in Kauf zu nehmen. Um eine befriedigende Ausbeute zu erzielen, müssen die Komponenten 12 Stdn. auf 80° erhitzt werden.
Setzt man ein Diisocyanat mit einem so wenig reaktionsfähigen Enamin um, so besteht die Gefahr, daß nur einseitige Reaktion stattfindet und damit ein schwer zu trennendes Gemisch verschiedener Verbindungen erhalten wird. Aus diesem Grunde wurde p-Phenylendiisocyanat mit einem Überschuß an 1-(N-Methyl-anilino)-2-methyl-propen 48 Stdn. auf 80-120° erhitzt. Die IR-Spektren von Proben, die von Zeit zu Zeit entnommen wurden, zeigten in abnehmender Stärke die Isocyanatbande bei 2250 K. Das hellgelbe, hochviskose Reaktionsprodukt wurde eine Woche bei Zimmertemperatur stehengelassen, bis es eine fast glasartige Konsistenz aufwies. Das Spektrum (Abb. 12, S.104) der durch Umkristallisieren gereinigten Substanz (XXVII) ähnelte stark denen der phenylsubstituierten Azetidinone. Die Verbrennungsanalyse bestätigte die Zusammensetzung.



XXVII

Das Bis-ß-lactam veränderte sich auch bei mehrtägigem Liegen an der Luft nicht merklich und überstand selbst kurzes Waschen mit Wasser. Die erhöhte Hydrolysebeständigkeit ließ sich besonders anschaulich zeigen, indem man eine o,o82-molare Lösung in Dioxan, wie auf S.24 beschrieben, mit Wasser (1 Mol/l) versetzte und die Abnahme der Azetidinon-Bande im IR-Spektrum verfolgte (Abb. 2). Zum Unterschied von dem einfachen ß-Lactam mit Morpholinrest (s.S.24) nahm die Konzentration erst innerhalb von 22 Stdn. auf die Hälfte ab (Abb. 3a). Die Verbindung besitzt demnach eine ungefähr um den Faktor 10^3 größere Beständigkeit.

Diese relativ geringe Reaktivität gestattete eine bequeme Beobachtung der Ringspaltung auch bei Einwirkung anderer H-acider Verbindungen. Danach verläuft die Alkoholyse von XXVII langsamer als die Hydrolyse (Abb. 3b). Eine o,o69-molare Lösung des ß-Lactams in Dioxan war nach Zugabe von o,3 Mol/l Äthanol nach ca. 48 Stdn. zur Hälfte zersetzt.

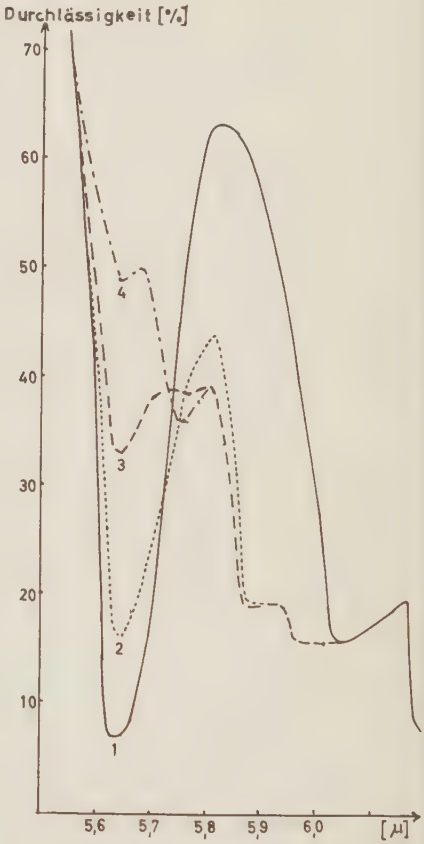


Abb. 2: Spektrum des Bis-ß-Lactams XXVII
1) sofort
2) 31,2 Stdn.
3) 56 Stdn.
4) 89,5 Stdn. nach Zugabe des Wasse

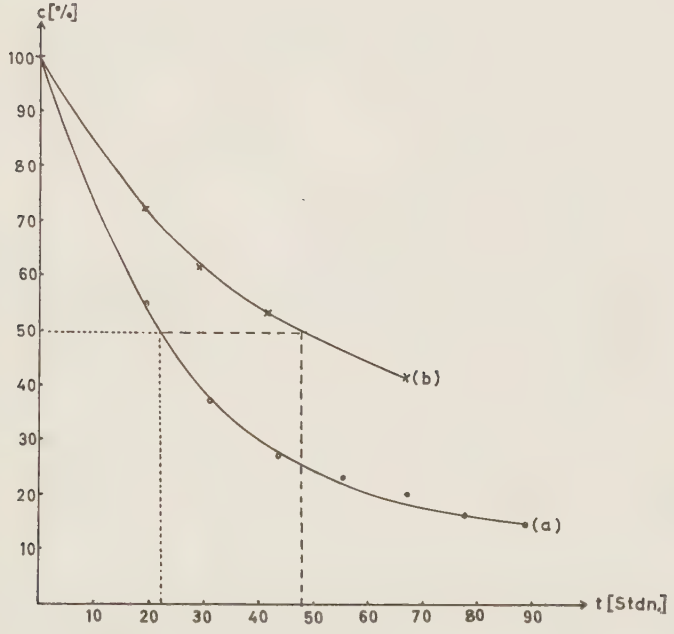
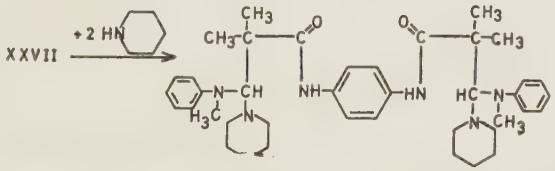


Abb. 3 a, b : Zeitlicher Verlauf
a) der Hydrolyse
b) der Alkoholyse des Bis-ß-Lactams XXVII in Dioxan

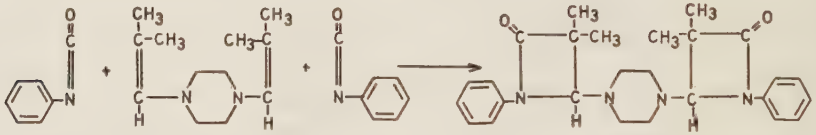
Die Aminolyse mit Piperidin



schreitet dagegen bei Raumtemperatur nur sehr langsam fort. Im IR-Spektrum einer Lösung von XXVII in Dioxan war auf Zusatz von Piperidin erst nach zwei Wochen eine merkliche Zunahme der Amid-I-Bande festzustellen. Bei erhöhter Temperatur

lief jedoch auch diese Reaktion so schnell ab, daß sie zur Zerstörung des nicht dissoziierten ß-Lactams bei den Gleichgewichtsversuchen (Kap. II) dienen konnte. Nach halbstündigem Erwärmen auf 90° erschien eine kräftige Amid-I-Absorption, jedoch keine Harnstoffbande. Daraus läßt sich schließen, daß die Ringöffnung mit Piperidin schneller erfolgt als die Ringspaltung zum Isocyanat mit anschließender Reaktion zum N-Anilinocarbonyl-piperidin.

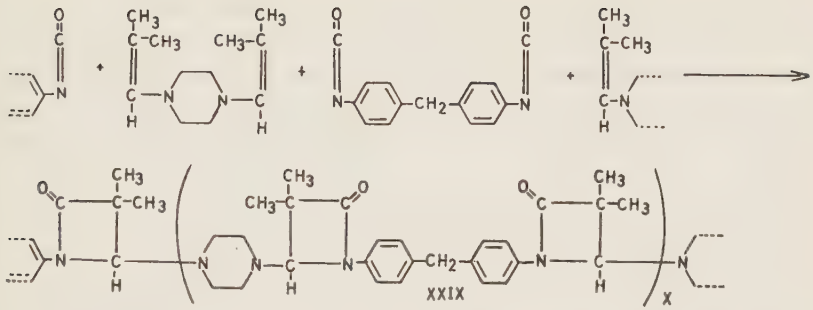
Nachdem bei Verwendung von Diisocyanaten die Bildung eines Bis-ß-lactams sichergestellt war, sollte versucht werden, dasselbe Ziel durch Kombination von Phenylisocyanat mit dem bifunktionellen Enamin N,N'-Bis-[2-Methyl-propenyl]-piperazin zu erreichen.



XXVIII

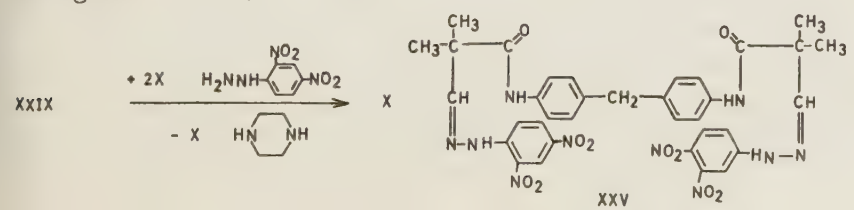
Bei einem Vorversuch lief die exotherme Reaktion nach kurzem Erwärmen so schnell ab, daß bei langsamem Eintropfen des Isocyanats gegen Ende der Zugabe eine gute Durchmischung der Komponenten wegen des kristallin ausfallenden ß-Lactams nicht mehr möglich war. Deshalb wurde das Isocyanat auf einmal zu dem geschmolzenen Enamin gegeben und gut verrührt. Es resultierte eine staubtrockene Kristallmasse, die zur Reinigung in Methylenchlorid gelöst und mit Äther gefällt wurde. Das Spektrum sowie die Äquivalentgewichtsbestimmung ließen keinen Zweifel an dem Vorliegen des N,N'-Bis-[2-oxo-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidino]-piperazins (XXVIII). Das DNPH erwies sich durch Misch-Schmp. als identisch mit III. Durch Hydrolyse wurde Dimethyl-malonaldehydsäureanilid gewonnen.

Die Bereitwilligkeit, mit der in den vorangegangenen Versuchen sowohl das Enamin als auch das Isocyanat mit jeweils beiden funktionellen Gruppen Cycloaddition eingegangen waren, ließ bei einer Kombination der beiden Komponenten ein kettenförmiges Poly-ß-lactam erwarten (XXIX).



Um eine homogene Durchmischung der Reaktionspartner zu gewährleisten, wurden diese, ähnlich wie oben beschrieben, in Form ihrer Schmelzen unter starkem Rühren auf einmal vereinigt. Unter kräftiger Wärmetönung bildete sich innerhalb weniger Minuten eine hellgelbe, zunächst zähe, dann glasartige Masse, die sich leicht pulverisieren ließ und sich durch Reibung stark elektrostatisch auflud. Sie war in Äther und Benzol unlöslich und wurde beim Erwärmen in Benzol zäh und plastisch, um beim Erkalten wieder zu erstarren. Die Isocyanatbande im IR-Spektrum bei 2260 K hatte nach mehrtägigem Liegen der Substanz an der Luft Harnstoffbanden entsprechender Stärke Platz gemacht, während die ausgeprägte ß-Lactamabsorption bei 1750 K zwar abgeschwächt, jedoch nicht verschwunden war. Eine Reinigung des Poly-ß-lactams schien zwecklos, da keine Verbindung mit definierter Kettenlänge zu erwarten war. Auch war mit einer einheitlichen Zusammensetzung der Kettenmoleküle wegen der endständigen Isocyanat- und Enamingruppen nicht zu rechnen, so daß weder der Versuch einer Analyse noch einer Äquivalentgewichtsbestimmung gemacht wurde. Als Ausbeute wurde der beidseitig zum ß-Lactam umgesetzte Anteil des Diisocyanats in Form des Bis-[4-(α-methyl-α-formyl-propionylamino)-phenyl]-methan-bis-[2,4-DNPH]s (XXV) bestimmt.

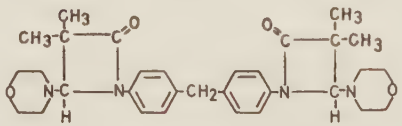
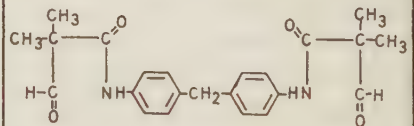
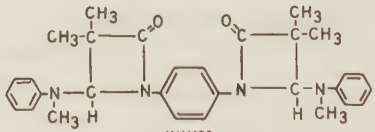
Es ergaben sich 73 % d.Th..



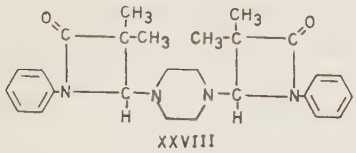
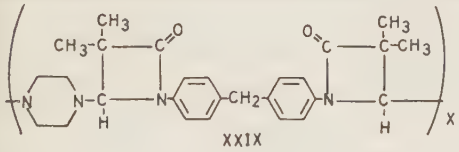
Das eigelbe DNPH, löste sich in Essigester nur wenig. Es lieferte beim Umkristallisieren aus wenig Dimethylformamid orangefarbene Kristalle vom Schmp. 58°, in denen die Verbindung offenbar als Lösungsmitteladdukt vorlag. Die niedrigschmelzende Substanz war in Essigester leicht löslich, fiel aber bei längerem Kochen in Form feiner, hellgelber Kristalle aus, die in Essigester schwer, in Dimethylformamid wiederum leicht löslich waren, so daß sie abwechselnd aus den beiden Lösungsmitteln umkristallisiert werden konnten. Durch mehrfache Wiederholung dieser Operation wurde ein bei 209-210° konstant schmelzendes Präparat gewonnen, dessen Misch-Schmp. mit XXVb keine Depression ergab.

In der folgenden Übersicht sind die durch Analysen (meist der entsprechenden DNPHs) gesicherten Bis- und Poly-ß-lactame zusammengestellt.

Tab. 2 : Bis- und Poly-ß-lactame

ß-Lactame	Hydrolyseprodukte
 XXIV	 XXVI
Ausbeute 84%++); Schmp. 71° (Äther) IR (ß-L.): 1740 K	DNPH (XXVa,b) Schmp. a) 152° b) 208°
 XXVII	-
Ausbeute 73%+); Schmp. 135-136,5° IR (ß-L.): 1750 K	

Tab. 2 : Fortsetzung

 XXVIII Ausbeute 1oo%+++); Schmp.129° IR 174o-175o K ÄG Ber. 216 Gef. 222	II, III
 XXIX Ausbeute 73%+++); IR (ß-L.) 175o K	XXVb, XXVI

+) isoliert ++) nach Menge des Amidaldehyds +++) nach Menge des DNPHs

II. Thermische Dissoziation der 4-Amino-azetidin-2-one in Enamin und Isocyanat

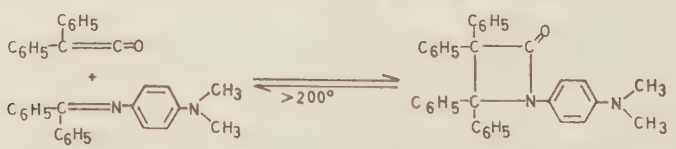
Das ungewöhnliche Verhalten des 4-Pyrrolidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinons-(2) bei der Destillation (s. S.18) sowie die Beobachtung, daß frisch zubereitete Lösungen des reinen ß-Lactams in Hexan, Toluol und Methylenchlorid keine, nach mehrtägigem Stehen jedoch kräftige Isocyanatbanden im IR-Spekrtum aufwiesen, führte zu dem Schluß, daß die Verbindung in einem temperatur- und lösungsmittelabhängigen Gleichgewicht mit den Ausgangskomponenten steht.

Bei Vierringen ist die leichte Spaltbarkeit in zwei ungesättigte Verbindungen eine häufig beobachtete Erscheinung[63]. Oft stellt sie einfach die Umkehrung einer Dimerisierung dar, wie sie im Falle der aromatischen Isocyanate bereits in der Einleitung erwähnt wurde. Analoges gilt in der Ketenreihe[63].

Ein besonders schönes Beispiel einer derartigen Dimerisierung beschreiben K.D. GUNDERMANN und R. HUCHTING [21]. α-Alkylmercapto-acrylnitrile dimerisieren spontan unter Bildung von Cyclobutanderivaten, die bei erhöhter Temperatur wieder in die Komponenten zerfallen.

Aus der Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtskonstante bestimmten die Autoren die Reaktionsenthalpie zu 14 Kcal/Mol.

Die reversible Bildung von Cycloadditionsprodukten aus zwei verschiedenen Komponenten wurde von H. STAUDINGER [63] bei einigen ß-Lactamen beobachtet. Die aus Schiffschen Basen und Diphenylketen gebildeten Vierringe spalten sich beim Erhitzen auf $> 200^{\circ}$ z.T. wieder in die Ausgangsmaterialien.



Der in der Einleitung beschriebene Zerfall der ß-Lactame in Isocyanate und Olefine ist dagegen irreversibel.
Der Beweis für das Vorliegen eines thermischen Gleichgewichtes zwischen Amino-olefinen und Isocyanaten einerseits und ß-Amino-ß-lactamen andererseits wurde zunächst auf physikalischem Wege erbracht. Eine Lösung von 4-Pyrrolidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2), in der sich nach

mehrtägigem Stehen bei Raumtemperatur bereits Isocyanat gebildet hatte, wurde in einer heizbaren Küvette langsam erwärmt und die mit steigender Temperatur zunehmende Dissoziation in 1-Pyrrolidino-2-methyl-propen-(1) und Phenylisocyanat IR-spektroskopisch verfolgt. Der abnehmenden ß-Lactambande entsprach eine starke Zunahme der Isocyanatabsorption. Beim Abkühlen trat eine entgegengesetzte Verschiebung der Bandenstärken ein. Dasselbe Phänomen war beim ß-Lactam mit Morpholinrest zu beobachten. In diesem Fall setzte die Dissoziation jedoch erst bei ca. 40° ein.

Eine derartig leicht und schnell erfolgende reversible Bildung von Azetidinon-Derivaten ist neu. Sie ist offensichtlich auf den Einfluß des Aminrestes am Olefin bzw. Vierring zurückzuführen. Im Einklang mit dieser Vermutung steht die bereits im IR-Spektrum beobachtete deutliche Abhängigkeit der Spaltungstendenz von der Natur des Aminrestes. Es lag nahe, die Abstufung auf die verschiedene Basizität der Aminreste zurückzuführen. Ein tieferer Einblick in die Art dieses Einflusses war von vergleichenden quantitativen Bestimmungen der Gleichgewichtslage in Abhängigkeit von der Temperatur zu erwarten. Da eine quantitative Auswertung der IR-Spektren jedoch zu ungenau ist, wurde ein chemisches Verfahren ausgearbeitet. Man erwärmte eine Lösung des ß-Lactams solange, bis sich das Gleichgewicht eingestellt hatte. Von den drei Komponenten des Gleichgewichtes wurde nur das Phenylisocyanat mit Piperidin als Harnstoffderivat ausgefällt und gravimetrisch bestimmt. Diese Methode erfüllte die Voraussetzung, daß gleichzeitig das undissoziierte ß-Lactam, das nach Entfernung des Isocyanats weiter in die Koponenten zerfallen könnte, zerstört wird, indem es mit überschüssigem Amin unter Ringöffnung reagiert. Es konnte gezeigt werden, daß Harnstoffbildung und Ringöffnung so schnell ablaufen, daß eine nachträgliche Verschiebung des Gleichgewichtes nicht stattfindet. Zu der gefundenen Harnstoffmenge war jeweils ein Blindwert zu addieren, d.h. die Menge, die sich auf Grund ihrer Löslichkeit in den verwendeten Lösungsmitteln dem Nachweis entzieht. Die zur Einstellung des Gleichgewichtes erforderlichen Zeiten waren je nach Temperatur und Art des Aminrestes verschieden. Wurde

länger als nötig erwärmt, so war eine scheinbare Abnahme des Dissoziationsgrades festzustellen, die auf die aminkatalysierte Trimerisierung des Isocyanats zurückzuführen ist. Die Genauigkeit der erhaltenen Werte hängt also von der Dauer der Erwärmung ab. Ein Fehler durch derartige Nebenreaktionen ist auch bei Anwendung physikalischer Methoden nicht zu vermeiden.

Untersucht wurden folgende vier ß-Lactame (in Klammern stehen die im Text und in den Tabellen verwendeten Abkürzungen
4-Pyrrolidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) (Pyrr.)
4-Hexamethylenimino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) (Hexa
4-Piperidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) (Pip.)
4-Morpholino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) (Morph.)
Die folgenden Tabellen geben die gefundene Konzentration an Isocyanat (in Mol-%) in Abhängigkeit von der Temperatur an.

Pyrr.	20°	30°	40°	50°	60°	70°	80°	90°	100°	
30 Min.			19,5	27,1	37,6	48,0	57,2	69,3	77,8	8
2 Stdn.		15,3	22,0	26,5						
8 Stdn.	3,5	16,0	21,1							
11 Tage	6,1									

Morph.	40°	50°	60°	70°	80°	90°	100°	110°
30 Min.				6,3	36,9	70,4	81,8	90,6
2 Stdn.			11,4	29,3	55,2	72,5	82,3	90,2
8 Stdn.	3,5	13,6	30,2	46,8	57,5	68,8		
20 Stdn.	4,3	9,1	23,5					

Pip.	40°	50°	60°	70°	80°	90°	100°	110°
30 Min.			7,7	31,0	49,9	64,8	75,4	84,9
2 Stdn.	3,3	12,4	25,0	37,2	53,1			
8 Stdn.	3,6	15,3	25,6	39,3				

Hexa.	30°	40°	50°	60°	70°	80°	90°	100°	110°
30 Min.				22,5	34,4	45,7	54,0	63,9	70,4
2 Stdn.	4,0	10,9	12,7	23,3					
8 Stdn.	4,4	10,5	12,7						

Tab. 3

Ein Vergleich der Tabellen zeigt, daß sich der Einfluß der Aminreste in dreierlei Hinsincht auswirkt. a) Während die Dissoziation des Pyrr. bereits bei 2o° einsetzt, beginnt sie beim Hexa. erst bei 3o° und bei Pip. und Morph. bei 4o°. Eine unmittelbare Abhängigkeit von der Basizität des Aminrestes ist hier nicht erkennbar. b) In der Reihenfolge Pyrr.< Hexa.<Pip.<Morph. nehmen auch die zur Einstellung des Gleichgewichtes erforderlichen Zeiten zu. Während der Unterschied zwischen Pyrr. und Hexa. jedoch nur geringfügig ist, tritt zum Pip. und Morph. jeweils ein deutlicher Sprung auf. c) Die unterschiedliche Zunahme des Dissoziationsgrades α der verschiedenen ß-Lactame mit steigender Temperatur veranschaulicht das folgende Diagramm.

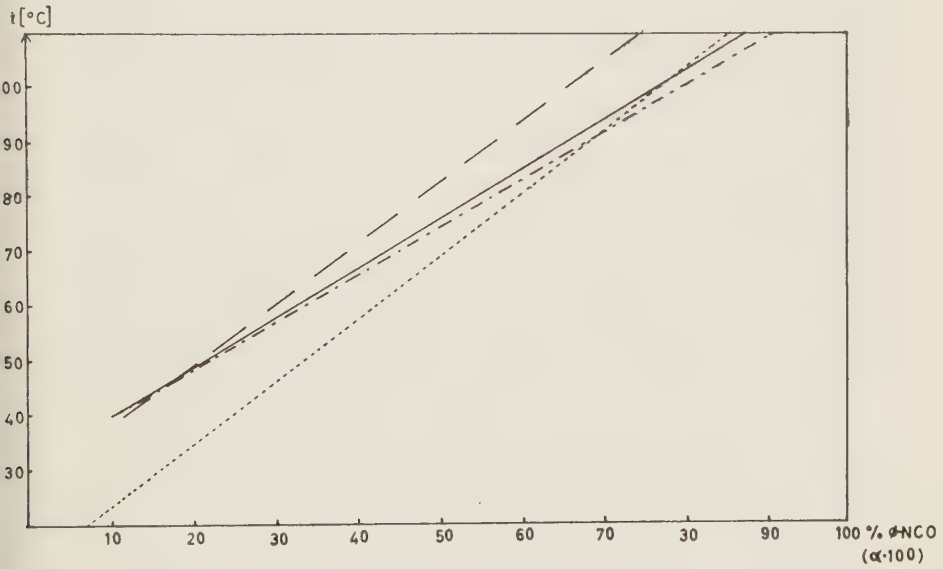


Abb. 4 : Temperaturabhängigkeit des Dissoziationsgrades verschiedener ß-Amino-ß-lactame

Pyrr. ---------- Hexa. — — — —

Morph. —·—·—·—·— Pip. ————————

Die Kurve des Morpholin-Derivates besitzt die geringste Steigung, d.h. die Dissoziation nimmt mit steigender Temperatur am stärksten zu, so daß die Dissoziationsgrade des Hexa. und Pyrr. bereits bei 45° bzw. 90° erreicht und bei höheren Temperaturen überflügelt werden. Auffallend sind wieder die geringen Unterschiede der Neigungswinkel zwischen den Kurven von Hexa. und Pyrr. bzw. Morph. und Pip..
Aus dem gemessenen α-Werten ergeben sich die Gleichgewichtskonstanten K_m nach dem Ostwaldschen Verdünnungsgesetz

$$K_m = \frac{(\alpha \cdot c_m)^2}{(1-\alpha) c_m}$$

Temp. / ß-L.	20°	30°	40°	50°	60°
Pyrr.	0,00429	0,0334	0,0674	0,1095	0,2963
Hexa.		0,00220	0,0123	0,0170	0,0614
Pip.			0,01403	0,03223	0,103
Morph.			0,0058	0,0214	0,131

Temp. / ß-L.	70°	80°	90°	100°	110°
Pyrr.	0,486	0,832	1,418	3,221	6,520
Hexa.	0,166	0,354	0,579	1,000	1,28
Pip.	0,298	0,704	1,390	2,703	5,59
Morph.	0,413	0,778	1,466	2,930	6,26

Tab. 4 : Temperaturabhängigkeit des Dissoziationsgrades verschiedener ß-Amino-ß-lactame

Trägt man log K_m im Diagramm gegen 1/T auf, so kann man mit hilfe der van't Hoffschen Reaktionsisobare

$$\frac{\partial \ln Km}{\partial T} = \frac{\Delta H}{RT^2}$$

$$\frac{\partial \log Km}{\partial (1/T)} = -\frac{\Delta H}{2{,}303 \cdot R}$$

aus der Steigung der Geraden die Enthalpien ΔH der Spaltungsreaktion berechnen.

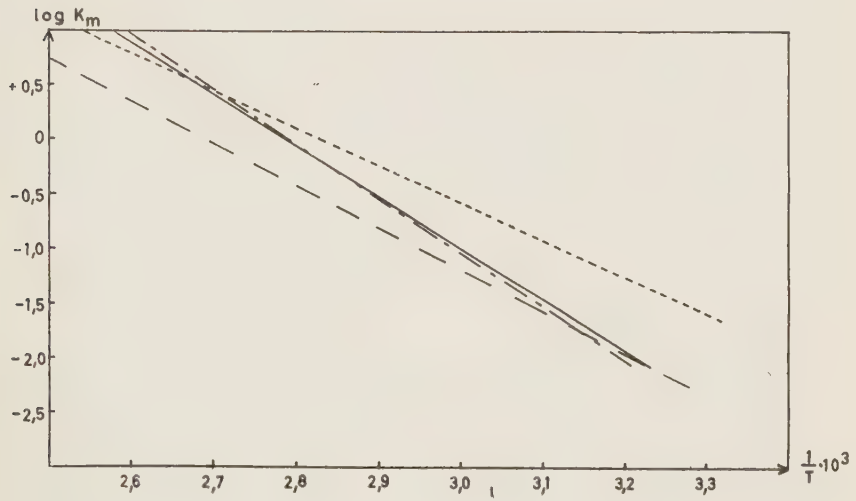


Abb. 5

Pyrr. ---------- Pip. ——————

Hexa. — — — — Morph. —·—·—·—

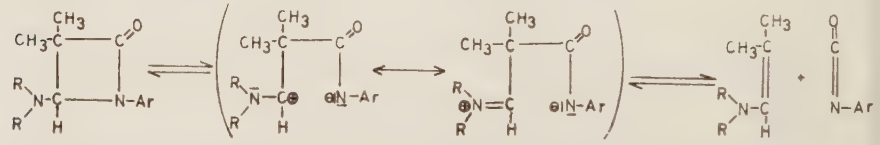
Sie betragen für die vier ß-Lactame:

$\Delta H_{Pyrr.}$ = 15,5 Kcal/Mol $\Delta H_{Hexa.}$ = 17,2 Kcal/Mol

$\Delta H_{Pip.}$ = 21,1 Kcal/Mol $\Delta H_{Morph.}$ = 22,4 Kcal/Mol

Bei Wertung aller drei Kriterien (s.S.44) stellt man demnach fest, daß die Leichtigkeit der Bildungs- und Zerfallsreaktion der ß-Amino-ß-lactame in der Reihe Pyrr. > Hexa. > Pip. > Morph. abnimmt, wobei sich Pyrr. und Hexa. sowie Pip. und Morph. jeweils in ihren Eigenschaften weitgehend ähneln. Die Basizität der Aminreste läßt sich für diese Tatsache nicht allein verantwortlich machen. Vielmehr dürften in erster Linie

sterische Gründe eine Rolle spielen. Darauf wiesen bereits G. STORK [66], G. OPITZ und A. GRIESINGER [20, 43] sowie N. KLEEMANN [35] hin. Danach ist eine entsprechende Abstufung der cyclischen Aminreste bei den Reaktionen der Enamine und Vierringe immer dann zu beobachten, wenn im Übergangszustand eine Immoniumstruktur vorliegt. Da Fünf- und Siebenringe im Vergleich zu Sechsringen die Ausbildung semicyclischer Doppelbindungen begünstigen, überlagert sich in diesen Fällen der elektromere Effekt dem Einfluß der Basizität, die eine untergeordnete Rolle spielt. Demnach wäre die Bildung und thermische Spaltung der ß-Amino-ß-lactame folgendermaßen zu formulieren:



Die Formulierung des Zwitterions erscheint insofern gerechtfertigt, als der Einfluß der Ringgröße der cyclischen Aminreste auf die Gleichgewichtslage und die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung hier unerwartet groß ist. Das Zwitterion wird vom mesomeren Effekt der Aminogruppe mehr profitieren als das Enamin mit seiner vergleichsweise geringen Mesomerie.

Die obigen Versuchsreihen hatten gezeigt, daß, ausgehend von den ß-Lactamen, die Einstellung des Gleichgewichts bei niedriger Temperatur lange Zeiten erfordert. Umgekehrt erfolgt auch die Bildung der ß-Lactame in Lösungsmitteln bei Raumtemperatur mit geringer Geschwindigkeit, in der Wärme aber mit schlechten Ausbeuten wegen der ungünstigen Gleichgewichtslage. Die zögernde Einstellung des Dissoziations-Gleichgewichtes läßt sich besonders anschaulich am Beispiel des Pyrr. zeigen. Das frisch umkristallisierte ß-Lactam wurde in Toluol bei Raumtemperatur gelöst. Ein Teil dieser Lösung (A) wurde sofort und nach 3-, 7- und 23-tägigem Stehen IR-spektroskopiert. Es erschien eine immer stärker werdende Isocyanatbande, während die Intensität der ß-Lactambande

abnahm. Nach längerem Stehen war keine Veränderung mehr zu beobachten.
Ein anderer Teil derselben Lösung (B) wurde 3o Min. auf 5o° erwärmt, dann schnell auf Zimmertemperatur abgekühlt und nach 25 Min., 9o Min., 16 Stdn., 4 Tagen und 2o Tagen IR-spektroskopiert. Während dieser Zeit wurde die Isocyanatbande immer schwächer und die ß-Lactambande stärker, bis zum Schluß keine Veränderung mehr auftrat. Die Spektren der Lösungen A und B waren praktisch identisch, d.h. das Gleichgewicht war erreicht worden.
Noch wesentlich langsamer als das Pyrr. bildet sich das Morph. bei Raumtemperatur aus den Komponenten in Toluol, so daß man ein in der Wärme vorliegendes Gleichgewicht durch rasches Abkühlen sehr lange fixieren kann. Eine Lösung von Morph. in Toluol wurde zwei Stdn. auf 9o° erwärmt und abgeschreckt. IR-Spektren, die nach 3o Min. und zwei Tagen aufgenommen wurden, unterschieden sich nicht im geringsten voneinander. Eine weitere Probe dieser Lösung wurde ebenfalls zwei Stunden auf 9o° erwärmt. Sie enthielt 72,5 % der theoretisch möglichen Menge Isocyanat (vgl. Tab. 3) (A). Bei sehr schnellem Abkühlen mit einer Eis/Kochsalz-Mischung und anschließender Fällung mit Piperidin wurde ein Dissoziationsgrad von o,697 gefunden (B). Ließ man die Lösung nach dem Erhitzen bei Raumtemperatur stehen, so daß sie relativ schnell erkaltete, so ließen sich nach 2 Stdn. 44,3 % Isocyanat nachweisen (C). Bei langsamen Abkühlen innerhalb von 16 Stdn. wurden dagegen nur noch 33,9 % Isocyanat gefunden (D).
Im Fall B lag also bei Raumtemperatur praktisch dasselbe Gemisch wie im Gleichgewicht bei 9o° vor. Die Differenz zwischen C und D zeigt, daß man bei einer Darstellung des ß-Lactams in Toluol die Ausbeute allein durch langsames Abkühlen um 1o % steigern kann (s. Kreuzversuche). Eine Synthese des Morph. in Toluol würde im günstigsten Fall eine 66-proz. Ausbeute liefern. Demgegenüber reagieren 4-Morpholino-2-methyl-propen-(1) und Phenylisocyanat ohne Lösungsmittel innerhalb weniger Stunden zu einer trockenen Kristallmasse mit 98 % ß-Lactam, weil bei der Reaktion

reiner Komponenten die freiwerdende Wärme zunächst zur Aktivierung der benachbarten, noch nicht umgesetzten Enamin- und Isocyanat-Molekel dient und erst dann an die Umgebung abgegeben wird, während sie bei der Umsetzung in Toluol zum großen Teil auf das Lösungsmittel übertragen und damit zu schnell nach außen abgeführt wird.

Die bei den Gleichgewichtsversuchen gesammelten Erfahrungen lassen sich vor allem für die Synthese der ß- Lactame verwerten. Sie seien daher noch einmal kurz zusammengefaßt:

1) Die Spaltungsreaktion verläuft eindeutig. Anhaltspunkte für eine thermische Dissoziation in Amidin und Keten (s. Einl.) wurden in keinem Fall gefunden.

2) Wegen der bei niedrigen Temperaturen langsamen Einstellung und der ungünstigen Lage des Gleichgewichtes in Lösungsmitteln ist es vorteilhaft, die reinen Komponenten miteinander umzusetzen.

3) Die Komponenten werden, falls nicht Nebenreaktionen stören, schnell zusammengegeben. Die Reaktion kann nicht "durchgehen", da sie sich wegen der endothermen Rückreaktion automatisch verlangsamt, sobald die Temperatur durch die freiwerdende Reaktionswärme zu stark ansteigt. Sie wird also durch die Temperatur gesteuert und läuft nur in dem Maße ab, in dem die Wärme nach außen abgeführt wird. Es ist daher auch sinnlos, die Ausgangsstoffe über die zum Start der Reaktion erforderliche Temperatur zu erwärmen und länger zu erhitzen als zur Einstellung des Gleichgewichts erforderlich ist (IR-spektroskopische Kontrolle).

4) Während der Reaktion liegt zunächst ein ungünstiges Gleichgewicht vor, das bei zu schnellem Abkühlen "einfriert". Man kann daher die Ausbeuten der ß-Lactame verbessern, indem man das Reaktionsgemisch möglichst langsam auf Zimmertemperatur abkühlt.

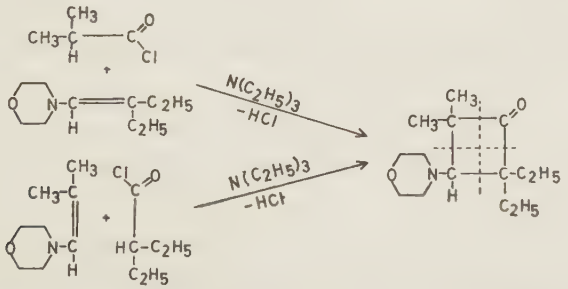
5) Die ß-Amino-ß-lactame sind nicht ohne Zersetzung destillierbar.

6) Es ist vorteilhaft, die Rohprodukte bei möglichst tiefen Temperaturen umzukristallisieren (Lösen bei Raumtemperatur und Abkühlen), da die in der Wärme entstehenden Spaltprodukte die Kristallisation hemmen.

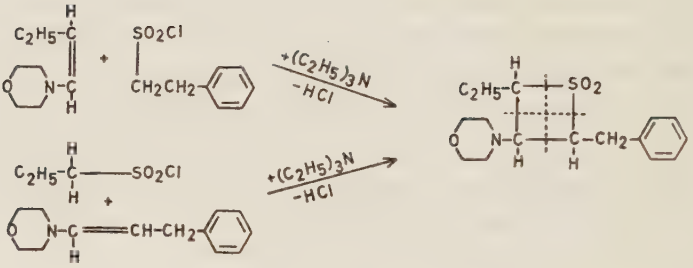
7) Die Hydrolyse zu den Amidaldehyden sollte ebenso wie alle anderen Umsetzungen der ß-Lactame bei Zimmertemperatur durchgeführt werden, um reine Reaktionsprodukte zu erhalten und hohe Ausbeuten zu erzielen.

III. Versuche zur Vergleichssynthese der 4-Amino-azetidin-2-one durch "Synthese über Kreuz" aus Amidinen und Ketenen

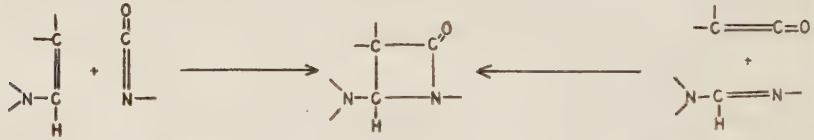
Letzte Zweifel an der Richtigkeit der 4-Amino-azetidinon-(2)-Struktur sollten durch eine Vergleichssynthese der ß-Lactame selbst ausgeräumt werden. Ein stufenweiser Aufbau der thermisch wie chemisch labilen Verbindungsklasse war problematisch. Erfolg versprach dagegen eine "Synthese über Kreuz", eine elegante Methode zum Konstitutionsbeweis von Cycloadditionsprodukten, die G. OPITZ und M. KLEEMANN [35, 45] im Falle der 3-Amino-cyclobutanone angewandt haben:



Wenig später konnten G. OPITZ und H. SCHEMPP [54] nach diesem Prinzip die Konstitution von 3-Amino-trimethylensulfonen beweisen:



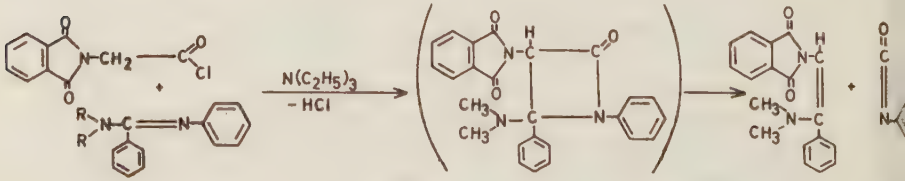
Analog war im vorliegenden Fall von einem Ketoketen und einem geeigneten Formamidin auszugehen



Enamin + Isocyanat

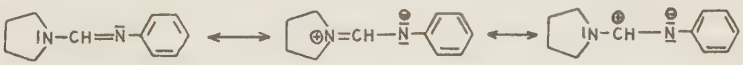
Amidin + Kete

Auf die Möglichkeit einer derartigen Reaktion wiesen die in der Einleitung erwähnten Arbeiten von H. STAUDINGER [61] und J.C. SHEEHAN [57, 58] über die Cycloaddition von Iminen (statt Amidinen) an Ketene hin. Nach Beginn der eigenen Versuche erschien außerdem eine Veröffentlichung von G. HILGETAG [28], nach der Amidine mit Phthaloylglycylchlorid in Gegenwart von Triäthylamin ein Gemisch aus Phenylisocyanat und einem ß-Phthalimido-Enamin liefern. Als nicht isolierbare Primärprodukte werden α-Phthalimido-ß-amino-ß-lactame angenommen:



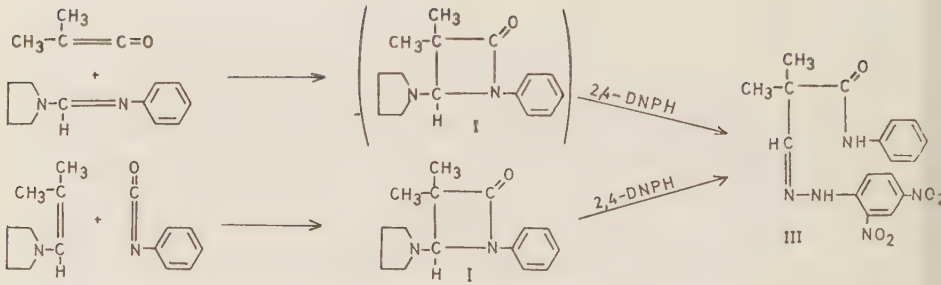
Nach den eigenen, bei den Thermolyseversuchen (Kap. II) gesammelten Erfahrungen ist eine derartige Spaltung plausibel. Sie dürfte in diesem Fall besonders begünstigt sein, da das

Phthalimido-Enamin in dem als Lösungsmittel verwendeten Äther unlöslich ist und so laufend aus dem Gleichgewicht entfernt wird. Die Vergleichssynthese der 4-Amino-3,3-dialkyl-1-aryl-azetidinone-(2) aus Dimethylketen und Amidin wurde dadurch kompliziert, daß Ketoketene aus den entsprechenden Säurechloriden mit Triäthylamin erst in einem Temperaturbereich entstehen [35], in dem die ß-Lactame zum größten Teil in Enamin und Isocyanat dissoziieren. Bei Eintreten der Cycloaddition zwischen Dimethylketen und Amidin waren also neben dem gewünschten ß-Lactam in beträchtlichem Umfang auch dessen Spaltprodukte zu erwarten. Durch langsames Abkühlen sollten sich die Ausbeuten an ß-Lactam allerdings verbessern lassen. Unter den Formamidinen, die für eine Vergleichssynthese in Frage kamen, konnte beim N-Phenyl-N',N'-tetramethylenformamidin am ehesten mit Erfolg gerechnet werden, da der Pyrrolidinrest aus den auf S.47 erwähnten Gründen mesomere Grenzstrukturen begünstigt, in denen die CN-Doppelbindung in geeigneter Weise polarisiert ist.

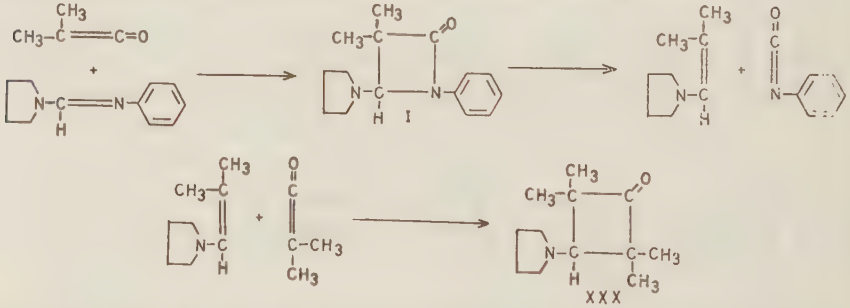


Das Amidin wurde in siedendem Benzol mit Isobutyrylchlorid in Gegenwart von Triäthylamin umgesetzt und nach mehrstündigem Kochen am Rückfluß langsam abgekühlt. Ehe aufwendige Versuche zur Isolierung etwa entstandenen ß-Lactams gemacht wurden, hydrolysierte man einen Teil des Reaktionsproduktes mit 2n HCl. Die organische Phase lieferte nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ein Öl, das mit BRADYs Reagenz einen teerigen Niederschlag ergab. Hieraus konnten durch Extrahieren mit siedendem Äthanol 5 % III vom Schmp. und Misch-Schmp. 146° isoliert werden.

Dieses Ergebnis ist ein eindeutiger Beweis für die Richtigkeit der angenommenen ß-Amino-ß-lactam-Struktur. Der als DNPH gefällte Amidaldehyd kann in beiden Fällen nur durch Hydrolyse des betreffenden ß-Lactams entstanden sein.



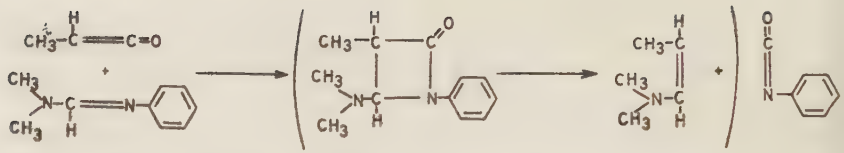
Um zu klären, ob für die geringe Ausbeute, die eine Isolierung des ß-Lactams unmöglich machte, eine unvollständige Umsetzung der Komponenten, die Dissoziation in Enamin und Isocyanat oder andere Sekundär- und Nebenreaktionen verantwörtlich waren, wurde der Rest des Reaktionsgemisches auf Ausgangs- und Folge produkte untersucht. Das Benzoldestillat, das man beim Einengen der organischen Phase erhalten hatte, lieferte mit BRADYs Reagenz 2% Isobutyraldehyd als DNPH. Aus dem salzsauren Extrakt des Rohproduktes erhielt man ein braunes Öl, das nach dem IR-Spektrum z.T. aus nicht umgesetztem Amidin bestand. Eine Bande bei 1790 K wies daneben auf 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXX) hin, das aus den in situ erzeugten Komponenten Dimethylketen und 1-Pyrrolidino-2-methyl-propen entstanden sein konnte.



Tatsächlich setzte sich 4-Pyrrolidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) bei einem Testversuch mit Isobutyrylchlorid/Triäthylamin in guter Ausbeute zur Cyclobutanonbase um. Der Beweis für diese Sekundärreaktion erbrachte schließlich die fraktionierte Kristallisation der Pikrate, deren Misch-Schmpp.

mit Vergleichspräparaten keine Depression zeigten. Die Ausbeuten konnten auf Grund der schwierigen Reinigung nicht bestimmt werden, lagen jedoch nur in der Größenordnung von einigen Prozenten.
Eine Reaktion wie die des Amidins mit Dimethylketen, bei der ein so komponentenreiches Gemisch von Verbindungen mit reaktionsfähigen Doppelbindungen entsteht, ist naturgemäß von einer Anzahl Neben- und Folgereaktionen begleitet. Neben den bereits geschilderten dürfte vor allem die Dimerisation des Dimethylketens für die schlechte Ausbeute an Haupt- und Folgeprodukten verantwortlich sein. Tetramethylcyclobutandion wurde bei späteren Kreuzversuchen im Rohprodukt IR-spektroskopisch erkannt, konnte aber nicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden.
Bei Verwendung von N,N-Dimethyl-N'phenyl-formamidin wurden bessere Resultate erzielt. Ausbeuten können bei diesem wie den folgenden Kreuzversuchen nur mit Vorbehalten angegeben werden, da sie wegen der starken Abhängigkeit von den äußeren Reaktionsbedingungen sowie der umständlichen Trennung der Produkte nur schwer reproduzierbar sind. Die Umsetzung erfolgte in gleicher Weise wie die vorige, doch konnten beim Aufarbeiten im Triäthylamin-Hydrochlorid 8 % des eingesetzten Amidins als Pikrat nachgewiesen werden. Im Filtrat wurden 23 % d.Th. Phenylisocyanat gefunden. Diese Ausbeute bietet keinen sicheren Anhaltspunkt für das Ausmaß der Umsetzung, sondern gibt wegen der teilweisen Trimerisierung die untere Grenze an.
Nach Hydrolyse mit Salzsäure wurden in der organischen Phase neben einem dunklen Öl 2o % Isobutyraldehyd gefunden. Dimethylmalonaldehydsäureanilid ließ sich dagegen nicht nachweisen, wurde aber bei einem zweiten Versuch in 16-proz. Ausbeute erhalten. Der salzsaure Extrakt lieferte schließlich ca. 6 % 3-Dimethylamino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon neben 4 % Amidin in Form der Pikrate.

Erwähnenswert ist, daß in situ erzeugte Aldoketene in analoger Weise reagieren. Bei einem entsprechenden Testversuch mit Propionylchlorid/Triäthylamin



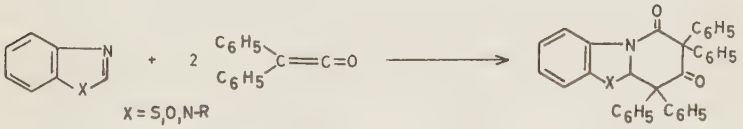
wurde Phenylisocyanat durch IR-Spektrum und Fällung mit Anilin als Diphenylharnstoff nachgewiesen. Dieser Befund widerspricht scheinbar den in der Einleitung diskutierten Ergebnissen verschiedener Autoren, nach denen sich Phenylisocyanat mit geradkettigen Enaminen schnell zu Carbonsäureaniliden verbindet, wird jedoch verständlich, wenn man annimmt, daß das Enamin sofort vom Methylketen abgefangen wird und die äquimolare Menge Isocyanat übrigbleibt. Damit steht im Einklang, daß nach Hydrolyse kein Propionaldehyd gefunden wurde. Die Bildung von 1-Dimethylamino-2-anilinocarbonyl-propen-(1) durch Ringöffnung des ß-Amino-ß-lactams kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Der Ersatz des Phenylrestes im Amidin durch α-Naphthyl führte bei der Umsetzung mit Isobutyrylchlorid/Triäthylamin zu einem unerwarteten Ergebnis. Aus der Reaktionslösung wurden 33 % α-Naphthyl-isocyanat als N-(α-Naphthylaminocarbonyl piperidin isoliert. Es wurde jedoch weder Amidaldehyd noch Isobutyraldehyd gefunden, sondern lediglich 27 % unverändertes Amidin, das geringe, nicht isolierbare Mengen Cyclobutanonbase enthielt (IR). Daneben fiel beim Schütteln mit Salzsäure in erheblicher Menge eine farblose, pulvrige Substanz vom Schmp. 236-239° (XXXII) an. Nach dem Ammoniumtrog im IR-Spektrum mit Banden bei 3400 und 2670 K lag ein Aminhydrochlorid vor, das sich durch zwei Absorptionen bei 1790 (st) und 1750 K (st) auszeichnete. Es lieferte mit verd. Natronlauge ein farbloses, kristallines Amin (XXXI), dessen IR-Spektrum (Abb. 13, S.105) dieselben charakteristischen Banden etwas verschoben bei 1680 und 1725 K aufwies. Nach der Verbrennungsanalyse handelte es sich um ein Additionsprodukt aus zwei Molen Dimethylketen und einem Mol Amidin.

2:1-Additionen von Ketoketenen an Schiffsche Basen unter Bildung von Piperidindion-Derivaten wurden zuerst von H. STAUDINGER et al.[62, 65] untersucht:

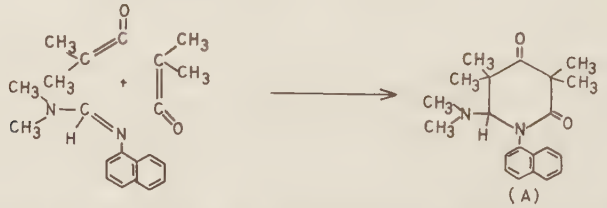
Die Reaktion läßt sich mit offenkettigen und mit cyclischen Iminen wie Pyridin und Chinolin durchführen. Die 1:1-Addition unter Bildung von ß-Lactamen (s. Einl.) stellt demgegenüber einen Spezialfall dar, der sich auf Schiffsche Basen beschränkt, die sowohl am N- als auch am C-Atom aromatische Reste tragen. In Grenzfällen, wie den Umsetzungen von Benzalbenzylamin und Benzalmethylamin mit Dimethylketen entsteht neben dem 1:2-Addukt in geringer Menge auch das ß-Lactam. Der Mechanismus der Sechsringbildung ist ungeklärt, doch läuft die Reaktion offenbar nicht über ein intermediär gebildetes ß-Lactam.

Nach einer kürzlich erschienenen Publikation von R.D. KIMBROUGH [34] verläuft im gleichen Sinne auch die Umsetzung von Diphenylketen mit C=N-Bindungen von Heterocyclen, die ein cyclisches Imidoester-, Imidothioester- oder Amidinsystem enthalten:



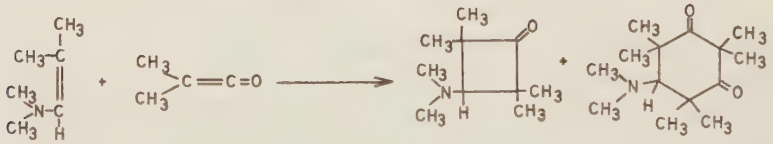
Offenkettige Imidoester, Imidothioester und Amidine reagieren dagegen nach den Beobachtungen G. HILGETAGS [27, 28] sowie den eigenen Befunden mit Phthalimidoketen bzw. Dimethylketen unter 1:1-Addition zu ß-Lactamen. Offensichtlich liegt bei dieser Verbindungsklasse ein Wettbewerb zwischen zwei Reaktionen vor, der bereits bei geringfügigen Strukturänderungen zugunsten der einen oder anderen Alternative entschieden wird und im Grenzfall beide Möglichkeiten zuläßt.

Die Untersuchungen von STAUDINGER und KIMBROUGH führten zu der Annahme, daß im vorliegenden Fall das Piperidindion-Derivat A entstanden war, dessen Bildung durch den voluminösen α-Naphthylrest gegenüber der 1:1-Addition sterisch begünstigt sein könnte:

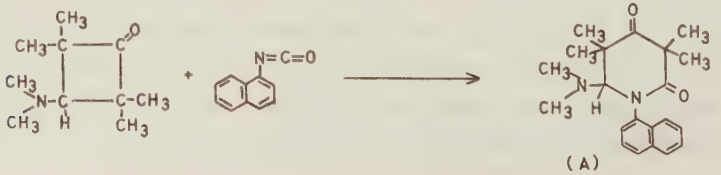


(A)

Die Neigung der Ketene zur Bildung von Sechsringen unter 2:1-Addition beschränkt sich nicht auf die C,N-Doppelbindung der Schiffschen Basen. Nach HASEK und MARTIN [24] entstehen derartige Addukte auch mit Enaminen in polaren Lösungsmitteln:

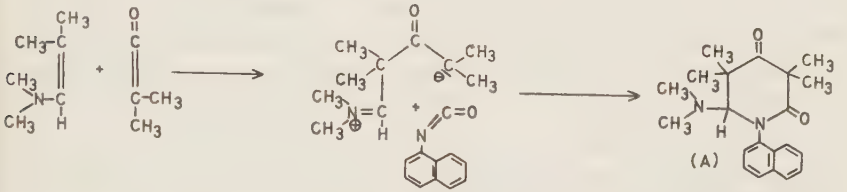


Aus der Tatsache, daß Cyclobutanonbasen mit überschüssigem Keten nicht zur Cyclohexandionbase weiterreagieren, kann man folgern, daß der Ringschluß der beiden ungesättigten Komponenten nicht synchron verläuft, sondern mit dem elektrophilen Angriff des Ketens am ß-C-Atom des Enamins beginnt. Das Zwitterion kann sich in polaren Solventien offensichtlich an weitere Ketenmolekel anlagern, bevor die zweite Bindung irreversibel zum Vierring "einrastet". Da bei der Umsetzung des Amidins mit dem Keten eine Cyclobutanonbase neben α-Naphthylisocyanat vorlag, kam auch eine Ringerweiterung des Vierrings zum Produkt A in Betracht:



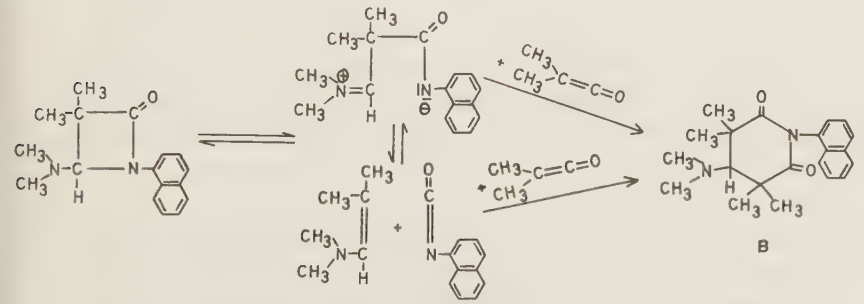
(A)

Ein entsprechender Versuch, bei dem 3-Dimethylamino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit α-Naphthylisocyanat 1o Stdn. in Toluol auf 9o° erhitzt wurde, verlief jedoch **negativ.** Die Möglichkeit einer Einlagerung des Isocyanats in die zwitterionische Cyclobutanon-Vorstufe



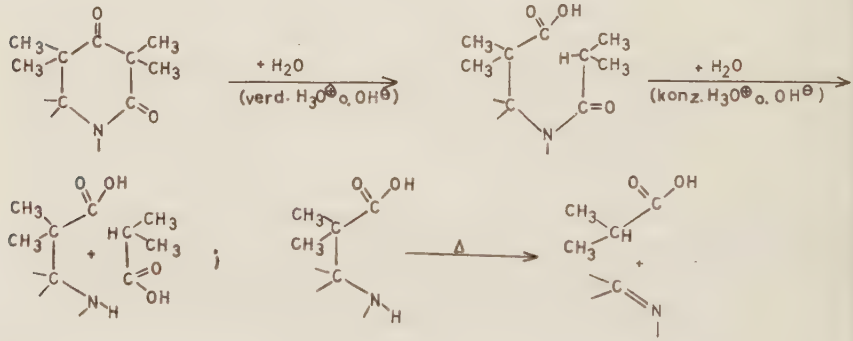
konnte bei diesem Versuch jedoch ebensowenig ausgeschlossen werden wie eine synchrone 1:1:1-Cycloaddition des Ketens mit Isocyanat und Enamin, den thermischen Spaltprodukten des ß-Lactams:

Schließlich wäre bei anderer Orientierung der drei ungesättigten Komponenten die symmetrische Struktur B des Sechsringes zu diskutieren, die sich auch durch Ringerweiterung des ß-Lactams mit dem Keten bilden könnte:



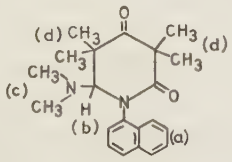
Im folgenden soll versucht werden, die Argumente für und wider A und B gegeneinander abzuwägen. Einen eindeutigen Schluß erlaubt das vorliegende Material nicht.

Aus Analogiegründen wurde zunächst Struktur A der Vorzug gegeben. Im Einklang damit stand das IR-Spektrum(Abb. 9, S.1o3) mit zwei Carbonylbanden bei 168o und 1725 K. Dies ist jedoch kein Argument gegen B, da auch andere symmetrische Verbindungen wie Tetramethylcyclobutandion-(1,3) zwei Carbonylabsorptionen zeigen. Die unterschiedlichen Extinktionen der beiden Banden könnte man mit einer sterischen Behinderung der einen Carbonylfunktion durch den voluminösen α-Naphthylrest begründen.
Ein auffälliger Unterschied des unbekannten Sechsringes zu den STAUDINGERschen Produkten trat jedoch schon bei der Aufarbeitung zu Tage. Während das eigene Produkt die sauerbasische Trennung mit 2n HCl und Natronlauge unversehrt überstanden hatte, werden die Piperidindion-Derivate von verdünnten Säuren und Basen leicht hydrolysiert:

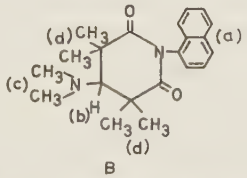


Die Tatsache,daß A zusätzlich die hydrolyseanfällige N-C-N-Gruppierung enthält, auf die ja die extreme Feuchtigkeitsempfindlichkeit der ß-Amino-ß-lactame zurückzuführen ist, bildet ein schwerwiegendes Argument zugunsten von B, das als Diacylamin gegen hydrolytische Einflüsse wesentlich beständiger sein müßte.
Hydrolyseversuche unter forcierten Bedingungen sowie 24-stündiges Kochen mit alkoholischer, schwefelsaurer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung blieben ebenfalls erfolglos. Der Sechsring wurde unversehrt zurückerhalten. Eine derartige Widerstandsfähigkeit ist mit Formel A nur schwer zu ver-

einbaren. Vierstündiges Kochen in 1o-proz. wäßrig-alkoholischer KOH-Lösung führte zu Isobuttersäure-α-naphthylamid, das aus A wie aus B entstanden sein konnte.
Stimmte die Annahme, daß A vorlag, war also trotz des permanenten Ketenmangels während der Umsetzung 1:2-Addition eingetreten, so stand zu erwarten, daß die Reaktion bei plötzlichem Angebot einer großen Menge Dimethylketen wesentlich mehr begünstigt sein würde. Das Amidin lieferte jedoch mit fertigem Dimethylketen im Molverhältnis 1:2 nur 29 % Sechsring gegenüber 44,3 % mit in situ erzeugtem Keten. Dieser Versuch, der zunächst als weiteres Indiz gegen A gewertet wurde, besaß jedoch bei genauerer Betrachtung nur geringe Beweiskraft. Bei der großen Konzentration an Dimethylketen und der relativ geringen Reaktivität des Amidins war mit einer erhöhten Dimerisierung der Ketenkomponente zu rechnen.
Die Entscheidung zugunsten einer der beiden Formulierungen versprach man sich schließlich von den NMR-Spektren der Substanz und ihres Salzes. Das Kernresonanzspektrum des Sechsringes in $CCl_4/CDCl_3$ ließ allein noch keine eindeutige Festlegung zu. Neben dem Multiplett des α-Naphthylrestes mit der stärksten Bande bei $\tau = 2{,}55$ (a) sowie den Signalen des Ring-Protons bei $\tau = 7{,}1$ (b) und der Methylgruppen des Aminrestes ($\tau = 7{,}3$) (c) lagen bei 8,4 und 8,5 zwei Banden (d_1, d_2), die der Lage und der Intensität nach jeweils zwei Methylgruppen zuzuordnen waren.



A



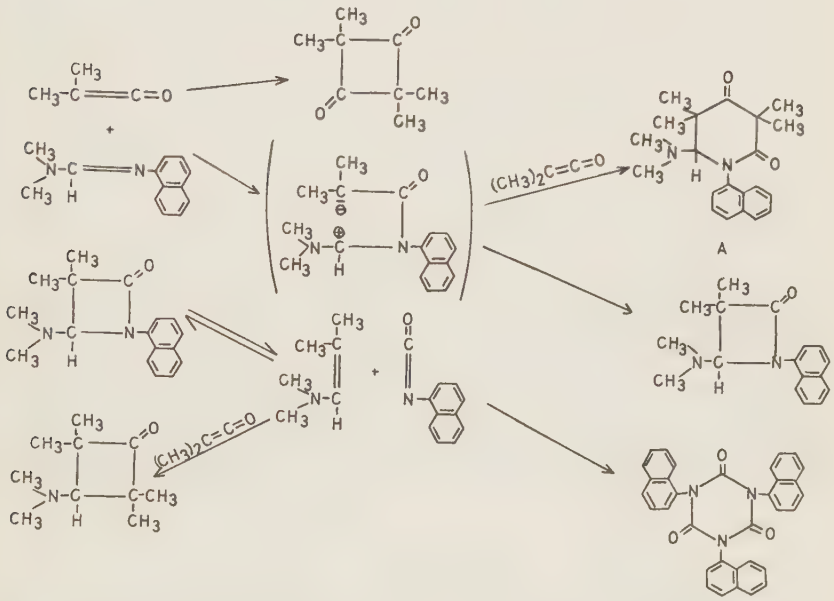
B

Das Auftreten von zwei Banden sprach für die asymmetrische Struktur A. Ihre dichte Nachbarschaft ließ sich damit erklären, daß beide $(CH_3)_2C$-Gruppen von jeweils zwei elektronegativen Substituenten benachbart sind. B konnte jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da durch die

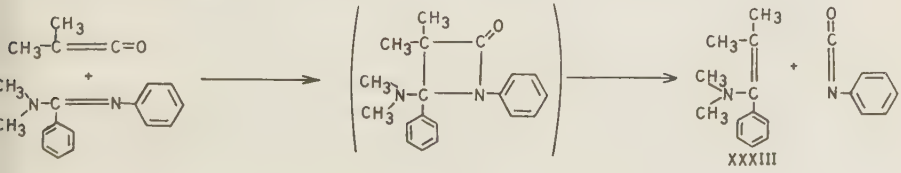
nicht ebene Lage in Verbindung mit der $(CH_3)_2N$-C-H-Gruppierung eine Molekülasymmetrie hervorgerufen wird, die für die geringe Aufspaltung verantwortlich gemacht werden könnte.
Bei Protonisierung der Amin-Funktion durch Lösen der Substanz in Trifluoressigsäure war jedoch im Fall B mit einer unterschiedlichen Verschiebung der beiden Methylbanden nach tiefem Feld zu rechnen. Im Fall A war dagegen zu erwarten, daß das Signal der der Aminogruppe benachbarten beiden Methylgruppen stärker nach tiefem Feld verschoben würde als das der am Ring gegenüberliegenden. Die Aufnahme des Spektrums erfolgte in trifluoressigsaurer Lösung mit Tetramethylsilan als innerem Standard. Es wies Signale bei τ=2,22 (a), 5,52 (b), 6,5o (c) und 8,o4 (d) auf. Die Intensität der d-Bande entsprach 12 Protonen, d.h. die beiden Signale d_1 und d_2 des Spektrums in $CDCl_3$ waren zusammengefallen, hatten also eine unterschiedliche Verschiebung erfahren. Dieser Effekt war an sich nur mit A vereinbar, die Geringfügigkeit der Differenz und die Tatsache, daß Methylgruppen in so verschiedener Entfernung von der Ammoniumgruppe gleiche τ-Werte besaßen, ließen jedoch neue Zweifel an der Formulierung A auftauchen.
Nach dem Ergebnis eines abschließenden Versuches ist B jedoch mit Sicherheit auszuschließen: B kann nur durch primäre 1:1-Addition von Amidin und Keten zum ß-Lactam, anschließende Spaltung in Isocyanat und Enamin und nachfolgende Kombination der Bruchstücke mit Dimethylketen entstehen. Imitiert man die Versuchsbedingungen der Sekundärreaktion, legt man also ein Gemisch von α-Naphthylisocyanat und 1-Dimethylamino-2-methyl-propen in siedendem Benzol vor und tropft in Gegenwart von Triäthylamin Isobutyrylchlorid ein, so ist zu fordern, daß sich der Sechsring in gleicher oder höherer Ausbeute bildet. Bei diesem Versuch entstand jedoch lediglich 3-Dimethylamino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon. XXXI war nicht nachzuweisen. Trotz der sich widersprechenden Argumente bleibt als Alternative nur die Formel A. Die ß-Lactam- und Sechsringbildung sind demnach Parallelreaktionen.

Der Übersichtlichkeit halber seien die geschilderten Reaktionen noch einmal in folgendem Reaktionsschema zusammengefaßt.

Reaktionsschema 2



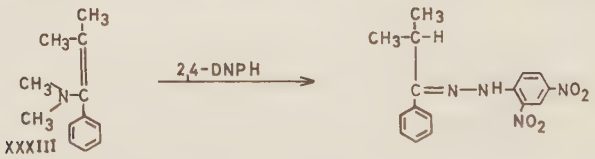
Zu dem in präparativer Hinsicht wichtigsten Ergebnis führte die Umsetzung des N,N-Dimethyl-N'-phenyl-benzamidins mit in situ erzeugtem Dimethylketen. Nach dem IR-Spektrum des Rohprodukts war in hoher Ausbeute Phenylisocyanat entstanden. Aus dem Fehlen der Cyclobutanon- und ß-Lactamabsorptionen war zu schließen, daß sich in äquimolarer Menge das 1-Dimethylamino-1-phenyl-2-methyl-propen-(1) (XXXIII) gebildet hatte.



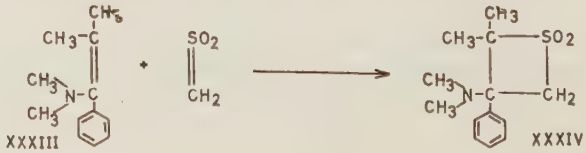
In einem kleinen Teil der Lösung wurden 92,6% des theoretisch zu erwartenden Phenylisocyanats als N-Anilinocarbonyl-piperidin nachgewiesen. Eine entsprechende Menge des Enamins war zu erwarten. Da das IR-Spektrum außer den Banden des Ausgangsamidins und der Andeutung einer Cyclobutanonabsorption keinen Hinweis auf das Vorliegen weiterer Neben- oder Sekundärprodukte bot, verzichtete man auf den üblichen sauer/basischen Trennungsgang. Durch fraktionierte Destillation im Vakuum ließ sich aus der Reaktionslösung in hoher Ausbeute eine farblose Flüssigkeit mit dem Sdp. 89-92°/1o mm isolieren, die durch die folgenden Untersuchungen als das erwartete α,ß -verzweigte Enamin (XXXIII) identifiziert wurde.

Die C=C-Bande von XXXIII im IR-Spektrum bei 162o K ist außerordentlich schwach ausgebildet. Dies steht im Einklang mit dem allgemeinen Befund, daß die Extinktion der Äthylenabsorption mit steigender Substituentenzahl abnimmt [3].

Das Enamin erwies sich als ungewöhnlich hydrolysebeständig. Mit schwefelsaurer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung fiel erst nach Stunden ein Niederschlag von Isobutyrophenon-2,4-DNPH aus.



Diese Reaktionsträgheit dürfte auf die sterische Abschirmung des reaktiven Zentrums durch die Substituenten zurückzuführen sein. Unter Umständen läßt sich damit auch die Tatsache erklären, daß bei der Umsetzung des Amidins mit Dimethylketen kein Cycloadditionsprodukt des Enamins mit dem Keten gefunden wurde. Die Reaktion mit Sulfen (aus Mesylchlorid und Triäthylamin) in Äther bei Zimmertemperatur führte jedoch in ca. 5o-proz. Ausbeute zum Trimethylensulfonderivat XXXIV.

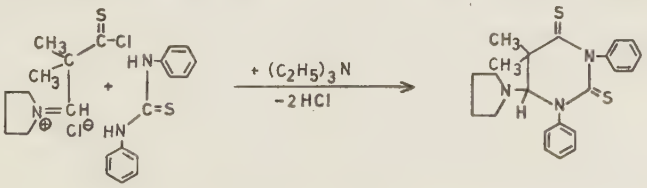


α,ß-verzweigte Enamine vom Typ des 1-Dimethylamino-1-phenyl-2-methyl-propen-(1) waren bis vor kurzem nach keiner der üblichen Methoden zugänglich. Erst 1964 gelang es M.E. MUNK und Y.K. KIM [41], 1-Piperidino-2-methyl-1-phenyl-propen-(1) durch 75-tägiges Kochen von Isobutyrophenon mit Piperidin in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure darzustellen. Der Vorteil der hier beschriebenen Synthese gegenüber diesem zeitraubenden Verfahren liegt auf der Hand. Ob sie allgemein anwendbar ist, müssen weitere Experimente zeigen.

Die Ergebnisse der Kreuzversuche sind im folgenden noch einmal kurz zusammengefaßt:
Die Cycloaddition von Amidinen an Ketene verläuft mit schlechten bis mäßigen Ausbeuten im Molverhältnis 1:1 oder 1:2 zu 4-Amino-azetidinon-(2)- oder 6-Amino-piperidindion-(2,4)-Derivaten. Die ß-Lactame zerfallen bei den erforderlichen Reaktionsbedingungen in Enamin und Isocyanat, die wiederum Sekundärreaktionen eingehen können. Das Verfahren ermöglicht einen einwandfreien Strukturbeweis der ß-Lactame aus Isocyanaten und Enaminen, ist aber für eine Vergleichssynthese der Vierringe ungeeignet.

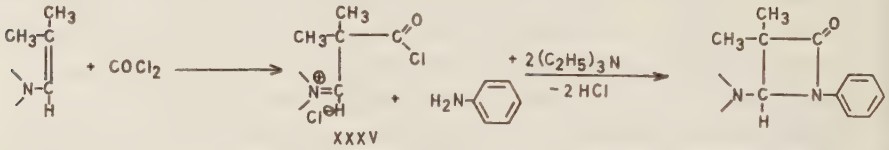
IV. Vergleichssynthese der 4-Amino-azetidinone durch stufenweisen Aufbau

Die kürzlich von S. SCHÜRING [56] durchgeführte Umsetzung des Salzes aus 1-Pyrrolidino-2-methyl-propen und Thiophosgen mit N,N'-Diphenylthioharnstoff in Gegenwart von Triäthylamin



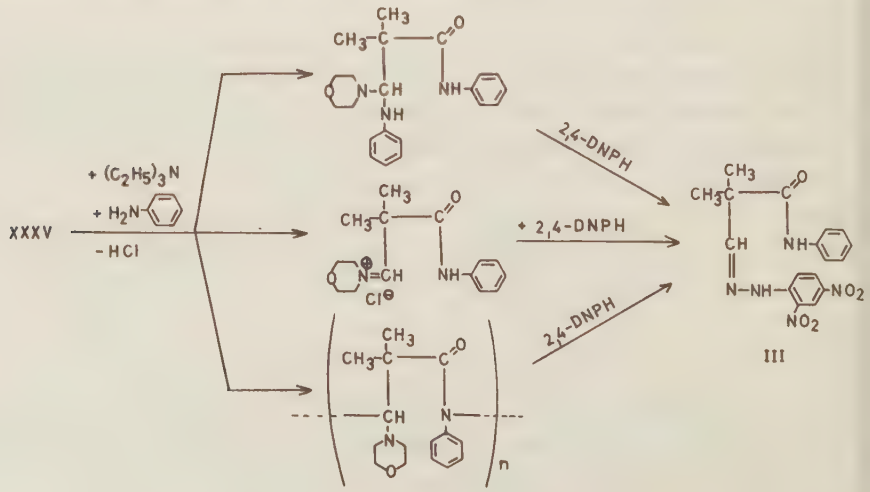
wies den Weg zu einer weiteren möglichen Vergleichssynthese der ß-Amino-ß-lactame. Zu erwarten war eine dem obigen Primärschritt analoge Umsetzung der Enamine mit Phosgen. Bei weiterer Reaktion dieser Verbindung (XXXV) mit Anilin statt

Thioharnstoff und HCl-Abspaltung mit Triäthylamin war Ringschluß zum ß-Lactam möglich.



Bei Zugabe einer Lösung von Phosgen in Petroläther zu einer äquimolaren Menge 1-Morpholino-2-methyl-propen in Petroläther bei -2o° fiel ein farbloser Niederschlag aus, dem vermutlich Struktur XXXV zukommt. Er wurde abfiltriert, in Benzol aufgeschlämmt und langsam mit einer Lösung von Anilin in Benzol versetzt. Anzeichen einer Reaktion wurden nicht bemerkt. Nach dreistündigem Rühren gab man einen Überschuß an Triäthylamin hinzu, rührte weitere drei Stunden und hydrolysierte mit 2n HCl. Die organische Phase lieferte mit BRADYs Reagenz in 27,5-proz. Ausbeute Dimethyl-malonaldehydsäureanilid-2,4-DNPH, das wie bei den Kreuzversuchen in Form dunkelbrauner Nadeln anfiel. Diese gaben mit den goldgelben Blättchen der Vergleichssubstanz (III) keine Schmp.-Erniedrigung.

Die Bildung dieser Verbindung konnte nicht als Beweis für das ß-Lactam als Endprodukt der Synthese gelten. Vielmehr waren drei weitere Wege denkbar, auf denen III entstanden sein konnte.



Falls tatsächlich ß-Lactam vorgelegen hatte, so sollte die beschriebene Methode für eine Vergleichssynthese besonders geeignet sein, da sie gegenüber der "Synthese über Kreuz" den Vorteil besaß, daß wegen der niedrigen Reaktionstemperatur keine Thermolyseprodukte entstehen konnten. Bei dem folgenden Versuch wurde als Enamin 1-(N-Methyl-anilino)-2-methyl-propen eingesetzt, um ein einigermaßen hydrolysebeständiges ß-Lactam zu erhalten. Als Hindernis erwies sich dabei die geringe Reaktivität des Enamins, das mit Phosgen bei 0° nicht reagierte. Erst beim Erwärmen auf 2o-3o$^{\circ}$ fiel sehr langsam ein Niederschlag aus, der sich bei dieser Temperatur jedoch schon unter Gelb- und Braunfärbung teilweise zersetzte. Das Produkt wurde wie beim ersten Versuch behandelt. Nach dem Absaugen der braunen, benzolischen Lösung vom Triäthylamin-hydrochlorid und Eindampfen resultierte ein braunrotes Öl, dessen IR-Spektrum eine ß-Lactambande bei 176o K aufwies. Starke Fremdbanden bei 167o und 164o K ließen jedoch vermuten, daß die Reaktion nicht eindeutig verlaufen war. Die Abtrennung des ß-Lactams aus dem Öl erwies sich als äußerst schwierig. Schließlich führte folgender Weg zum Ziel: die Viskosität des Öles, die das Kristallisationsvermögen beeinträchtigte, wurde durch Zugabe von wenig Äther herabgesetzt. Dann wurde filtriert und auf -6o$^{\circ}$ abgekühlt. Auf Zugabe eines Impfkristalls von einem Vergleichspräparat schieden sich nach einigen Wochen 8,8 % d. Th. des erwarteten 4-(N-Methyl-anilino)-3,3-dimethyl-azetidinons-(2) ab, das durch Misch-Schmp. identifiziert wurde. Aus der Mutterlauge erhielt man mit BRADYs Reagenz 2,1 % d. Th. Dimethyl-malonaldehydsäureanilid-2,4-DNPH, dessen Misch-Schmp. mit III keine Depression zeigte.

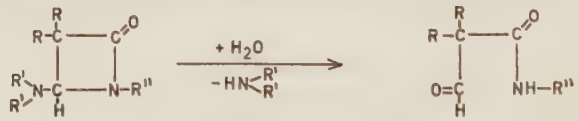
D. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

1) ß-Dialkylamino-ß-lactame bilden sich mit guten Ausbeuten durch Cycloaddition ß-verzweigter tert. Enamine an Isocyanate.

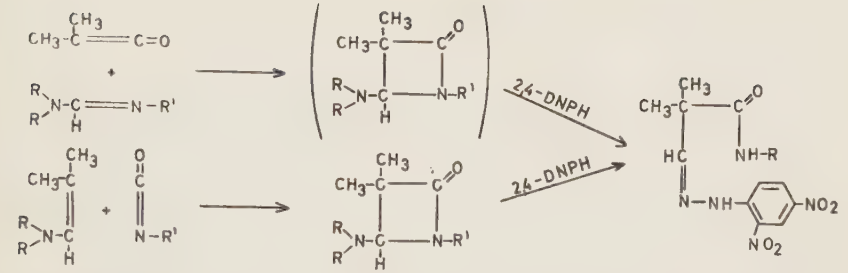
2) Die Reaktion ist reversibel. In der Wärme tritt Zerfall in die Komponenten ein. Aus der Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtskonstanten lassen sich die Reaktionsenthalpien näherungsweise berechnen. Bildung und Dissoziation erfolgen umso leichter, je stärker basisch der Aminrest ist.

3) Die Cycloaddition ist in einigen Fällen von einer Trimerisierung der Isocyanate begleitet, die sich jedoch durch geeignete Reaktionsführung weitgehend ausschalten läßt.

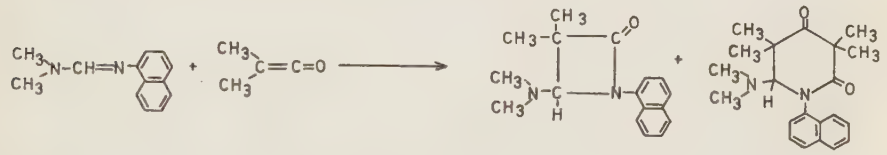
4) Die Aminogruppe aktiviert in den ß-Amino-ß-lactamen die N_1-C_4-Bindung. Im Gegensatz zu anderen ß-Lactamen entstehen daher bei Hydrolyse Dialkyl-malonaldehydsäureamide, deren Struktur durch Abbau gesichert wurde.



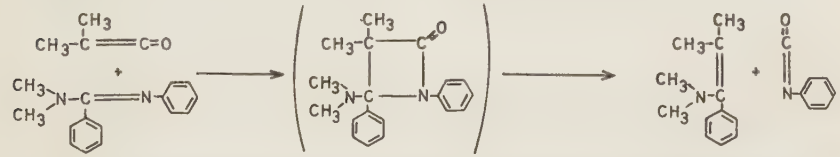
5) Die ß-Amino-ß-lactam-Struktur wurde durch "Kreuzversuche" bewiesen. Aus Formamidinen und in situ erzeugtem Dimethylketen erhält man nach Hydrolyse des nicht isolierten ß-Amino-ß-lactams das gleiche Dimethyl-malonaldehydsäureanilid als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon, das bei Hydrolyse der aus Isobutyraldehyd-Enaminen und Phenylisocyanat gebildeten Azetidinone entsteht:



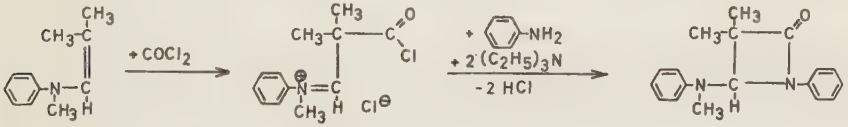
6) Bei der Reaktion von N,N-Dimethyl-N'-(α-naphthyl)-formamidin mit Dimethylketen entsteht neben geringen Mengen ß-Lactam als Hauptprodukt ein 1:2-Addukt:



7) Die Umsetzung von tetrasubstituierten Amidinen mit Ketoketenen eröffnet einen Weg zur Synthese α,ß-verzweigter Enamine:



8) Die Vergleichssynthese eines ß-Amino-ß-lactams gelang durch schrittweisen Aufbau aus Enamin, Phosgen und Anilin in Gegenwart von Triäthylamin:



E. Beschreibung der Versuche

Die angegebenen Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert. Zur Aufnahme der IR-Spektren dienten die Spektrophotometer Perkin Elmer Modell 21 und Infracord 137 NaCl. Die Hydrolyse der ß-Lactame wurde in Küvetten mit Irtran-Scheiben verfolgt. Die Kernresonanzmessungen wurden mit einem Varian HR-6o-Spektrometer bei einer Frequenz von 6o MHz durchgeführt.
Da die Isocyanate und Enamine sowie die entstehenden ß-Lactame sehr feuchtigkeitsempfindlich sind, war es nötig, alle Umsetzungen und Reinigungsprozesse (Umkristallisieren, Filtrieren, Destillieren) in ausgeheizten Apparaturen unter Reinstickstoff vorzunehmen. Die Spektren der ß-Lactame wurden in den meisten Fällen in absol. Lösungsmitteln aufgenommen.
Es wurden nur frisch destillierte Ausgangsstoffe verwendet.
Die Synthese der Enamine erfolgte nach den Methoden von M.E. HERR und F.W. HEYL [26], E. BENZING [4] sowie E.P.BLANCHARD[6]
Die Farbenfabriken Bayer stellten freundlicherweise die Isocyanate zur Verfügung. Die verwendeten Formamidine waren nach A. JOVTSCHEFF und F. FALK [33] aus Isocyanaten und Formamiden leicht zugänglich. Die als Vergleichspräparate benötigten Harnstoffderivate wurden durch Zutropfen der entsprechenden Isocyan zu Lösungen der Amine in Äther hergestellt und aus Äthanol umkristallisiert.
Die zu Vergleichszwecken dienenden Isocyanursäureester ließen sich durch Erwärmen der Isocyanate mit wasserfreiem Kaliumacetat oder absol. Triäthylamin gewinnen.

I. Einfache ß-Amino-ß-lactame

(1) Allgemeine Arbeitsweise

Als Reaktionsgefäß diente ein Dreihalskolben, der mit Stickstoffzuleitung, KPG-Rührer und einer Glasfritte mit aufgesetztem Tropftrichter mit Druckausgleich versehen war. Letzterer war je nach Bedarf mit einem P_2O_5-Rohr oder einem

Stopfen gegen Luftfeuchtigkeit geschützt.
Das Enamin wurde mit einer kleinen Menge des verwendeten Isocyanats im Tropftrichter auf 5o° erwärmt, um die letzten Reste an sek. Amin als Harnstoffderivat auszufällen. Nach dem Erkalten saugte man das so gereinigte Enamin durch die Glasfritte in den Kolben. Unter strömendem Stickstoff wurden Fritte und Tropftrichter gegen einen zweiten Tropftrichter ausgewechselt, aus dem die Hauptmenge des Isocyanats unter kräftigem Rühren in das auf 3o-8o° erwärmte Isocyanat eingetropft wurde. Die Zutropfdauer betrug je nach Art des Isocyanats 15 Min. bis 5 Stdn.. Bei Isocyanaten, die besonders zur Trimerisierung neigen, legte man einen Enamin-Überschuß von 1o-2o % vor. Die Reaktion verlief gewöhnlich exotherm. Nach dem Eintropfen rührte man noch einige Zeit weiter, bis die IR-Spektren von Proben, die dem Reaktionsprodukt entnommen wurden, keine Veränderung mehr zeigten und ließ das Gemisch dann möglichst langsam erkalten. Die erhaltenen farblosen oder schwachgelben Öle kristallisierten gewöhnlich spontan oder auf Zusatz von wenig Petroläther oder Äther quantitativ durch. Die Ausbeute wurde in den meisten Fällen über das DNPH des entsprechenden Amidaldehyds bestimmt.
Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte durch Lösen in Äther und starkes Abkühlen. In den meisten Fällen, in denen man keine kristallinen Stoffe erhielt, begnügte man sich mit der Darstellung der Hydrolyseprodukte.

Hydrolyse der ß-Lactame

Die ß-Lactame wurden in Benzol gelöst und mit einem Überschuß an o,1-2n HCl geschüttelt. Stattdessen konnte man auch das ß-Lactam zusammen mit der verd. Salzsäure solange mit Aceton versetzen, bis eine homogene Lösung vorlag und diese nach 15 Min. Stehen mit $CHCl_3$ ausschütteln. In beiden Fällen wurde die organische Phase einmal mit 2o ccm 1o-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit je 1oo ccm Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat

im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand, der zuweilen kristallin erstarrte, wurde im Ölpumpenvakuum destilliert und aus Petroläther umkristallisiert.
Die 2,4-Dinitro-phenylhydrazone erhielt man beim Versetzen einer alkoholischen Lösung der ß-Lactame oder Amidaldehyde mit einem Überschuß an BRADYs Reagenz. Sie wurden aus Äthanol umkristallisiert.

(2) 4-Pyrrolidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) (I)

In der beschriebenen Weise wurden 47,6 g (o,4 Mol) Phenylisocyanat innerhalb von 15 Min. mit 5o,o g (o,4 Mol) 1-Pyrrolidino-2-methyl-propen-(1) bei Zimmertemperatur vereinigt. Infolge der exothermen Reaktion erwärmte sich das Gemisch auf ca. 5o°. Nach weiteren 2 Stdn. bei 5o° und Abkühlen auf Raumtemperatur kristallisierte das Öl zu einer farblosen Kristallmasse durch. Die Destillation einer Probe der Substanz im Wasserstrahlvakuum lieferte im Temperaturintervall von 46-54°/12 mm ein Gemisch der Ausgangsstoffe, die in der Vorlage wieder spontan unter Erwärmung zum ß-Lactam reagierten. Das Rohprodukt löste sich leicht in wenig kaltem Äther. Die Lösung wurde unter Stickstoff in einen zweiten ausgeheizten Dreihalskolben filtriert. Beim Abkühlen schieden sich nach Zusatz eines Impfkristalls aus dem Rohprodukt große, glasklare Kristalle von I ab, die eine Kantenlänge von mehreren Zentimetern erreichten. Der Schmp. wurde wegen der Hydrolyseempfindlichkeit der Substanz in einem geschlossenen Rundkolben im Thermostaten bestimmt. Er lag nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther bei 54°. Bei sehr langsamem Erwärmen kann das ß-Lactam bis zum Gleichgewicht in die Komponenten zerfallen, die seinen Schmp. erniedrigen. Ausbeute 82 g (84 % d. Th.).
Titration mit o,1 n $HClO_4$ in Eisessig gegen Kristallviolett:
Einwaage 516,15 mg Subst. Verbrauch 24,31 ccm o,1 n $HClO_4$
$C_{15}H_{2o}N_2O$ (244) ^{A}quiv.-^{G}ew. Ber. 244 Gef. 245

Durch Zugabe der berechneten Menge einer schwefelsauren 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung zu der festen Substanz wurde in 98-proz. Ausbeute das Dimethyl-malonaldehydsäureanilid-2,4-dinitro-phenylhydrazon (III) erhalten, das, aus Äthanol umkristallisiert, den Schmp. 147-148° zeigte.

Verbrennungsanalyse: $C_{17}H_{17}N_5O_5$ (371)

4,839 mg Subst.: 9,775 mg CO_2 und 2,060 mg H_2O
2,753 mg Subst.: 0,485 ccm N_2 (29°, 725 Torr).
4,323 mg Subst.: 3,006 mg J_2

Ber. C 54,98 H 4,61 N 18,56 O 21,54
Gef. C 55,13 H 4,76 N 18,99 O 21,92

Hydrolyse des ß-Lactams

8 g (0,033 Mol) I wurden in 100 ccm Benzol gelöst und 15 Min. mit 0,1 n HCl geschüttelt. Die nach dem Aufarbeiten resultierenden Kristalle von Dimethyl-malonaldehydsäureanilid (II) wurden im Ölpumpenvakuum destilliert (Sdp.$_{0,1}$ 110-111°), wobei sich ein geringer Teil in Isobutyraldehyd und Phenylisocyanat zersetzte. Nach der Destillation lag der Schmp. bei 56-59°. Als vorteilhafter erwies sich die Reinigung durch Umkristallisieren. Zunächst wurde der Amidaldehyd durch Auskochen mit Petroläther (Sdp. 30-50°) von einem braunen Öl befreit und dann aus Petroläther vom Sdp. 60-80° umkristallisiert. Ausbeute: 4,9 g (78 % d. Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 62°.

Verbrennungsanalyse: $C_{11}H_{13}NO_2$ (191,22)

4,015 mg Subst.: 10,150 mg CO_2 und 2,495 mg H_2O
5,084 mg Subst.: 0,331 ccm N_2 (28,6°, 736 Torr).
4,330 mg Subst.: 0,724 mg O

Ber. C 69,09 H 6,85 N 7,33 O 16,73
Gef. C 69,00 H 6,96 N 7,24 O 16,72

IR-Spektrum (als KBr-Preßling): 3250 (N-H), 1725 (C=O), 1652 (Amid I), 1530 K (Amid II).

Mit BRADYs Reagenz wurden goldgelb glänzende Blättchen vom Schmp. 147-148° erhalten, deren Misch-Schmp. mit III keine Depression zeigte.

Thermische Zersetzung des Amidaldehyds

9,1 g (o,o48 Mol) des reinen Amidaldehyds wurden unter sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß bei Normaldruck destilliert. Bei ca. 16o° Badtemperatur trat sichtbar starke Zersetzung ein. Es entwickelte sich ein Gas, das sich in der Vorlage verflüssigte. Die Badtemperatur wurde langsam bis auf 26o° gesteigert, wobei die Destillationstemperatur kontinuierlich bis auf 22o° anstieg. Es kondensierte eine farblose Substanz, die rasch kristallin erstarrte. Im Destillationskolben blieb eine beträchtliche Menge eines undefinierten, braunen Öls zurück. Das gesamte Destillat wurde mit 3o ccm Äther extrahiert. Der Rückstand bestand aus 45o mg (8,9 % d. Th.) Diphenylharnstaoff vom Schmp. 234°. Aus dem Ätherextrakt wurde das Phenylisocyanat durch Zugabe von Piperidin als Harnstoffderivat abgeschieden. Ausbeute 1,97 g (2o,3 % d. Th.) vom Schmp. 167°. Im Filtrat wurde Isobutyraldehyd als DNPH vom Schmp. 18o,5° nachgewiesen. Ausbeute 2,6 g (21,7 % d. Th.). Die Misch-Schmpp. der drei Substanzen mit Vergleichspräparaten zeigten keine Depression.

Versuch einer Vergleichssynthese von Dimethyl-malonaldehydsäureanilid

Zu einer Lösung von o,125 Mol Trityl-Natrium (titriert mit o,2 n H_2SO_4 gegen Methylrot) in 132o ccm absol. Äther wurden unter strömendem Stickstoff 8,6 g (o,125 Mol) Isobutyraldehyd gegeben. Die tiefrote Lösung färbte sich momentan hellgelb. Nach Kurzer Zeit wurden auf einmal 14,9 g (o,125 Mol) Phenylisocyanat hinzugefügt. Estrat eine exotherme Reaktion ein, die den Äther zum Sieden brachte. Die

Lösung wurde eine Stunde gerührt, dann mit 2o ccm (o,33 Mol) Eisessig versetzt und dreimal mit je 1oo ccm Wasser gewaschen. Anschließend wurde über Na_2SO_4 getrocknet, auf ca, 2oo ccm eingeengt und das beim Abkühlen ausfallende Triphenylmethan abfiltriert. Das Filtrat wurde zur Trockne eingedampft. Den Rückstand extrahierte man mit kaltem Äthanol, in dem der zu erwartende Aldehyd leicht, Triphenylmethan aber schwer löslich ist. Der Extrakt schied mit schwefelsaurer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung ein Öl ab, aus dem weder das DNPH von II noch das des eingesetzten Isobutanals isoliert werden konnte.

Oxydation von Dimethyl-malonaldehydsäureanilid zu Dimethylmalonsäure-monoanilid (IV)

Eine Lösung von 1,7 g (o,oo9 Mol) des Amidaldehyds II in 2,5 ccm Pyridin wurde bei -3° unter Rühren langsam mit dem Gemisch von 1 g (o,oo63 Mol) $KMnO_4$, 14 g Pyridin und 6 g Wasser versetzt. Die Permanganatlösung war gegen Ende des Eintropfens vollkommen entfärbt. Der ausgefallene Braunstein wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der feste Rückstand ergab nach Aufnehmen in 1o ccm warmem Wasser, Ansäuern mit verd. HCl und Abkühlen 1,2 g (65 % d. Th.) farbloser Nadeln von Dimethylmalonsäure-monoanilid, die durch geringe Mengen eines braunen Öls verunreinigt waren. Sie wurden mehrfach aus Benzol und Wasser umkristallisiert. Schmp. 131-132° (Zers.); der Misch-Schmp. mit einem Vergleichspräparat zeigte keine Depression.
Verbrennungsanalyse: $C_{11}H_{13}NO_3$ (2o7,2)

4,o8o mg Subst.: 9,51o mg CO_2 und 2,325 mg H_2O
5,334 mg Subst.: o,316 ccm N_2 (28°, 758 Torr).
3,413 mg Subst.: o,782 mg O.

Ber. C 63,75 H 6,32 N 6,76 O 23,16
Gef. C 63,55 H 6,38 N 6,68 O 22,91

IR-Spektrum (als KBr-Preßling): 17o5 (C=O), 164o (CONH I), 153o K (CONH II).

Decarboxylierung von Dimethylmalonsäure-monoanilid

1o mg IV wurden auf einem Uhrglas mit darübergestülptem Trichter über den Schmp. erhitzt. Unter CO_2-Entwicklung sublimierte eine farblose Substanz in den oberen Teil des Trichters und setzte sich dort in Form feiner, farbloser Nadeln vom Schmp. 1o5° ab. Der Misch-Schmp. mit Isobuttersäureanilid ergab keine Depression. Da suf dem Uhrglas kein Rückstand verblieb, darf angenommen werden, daß die Decarboxylierung quantitativ verlief.

(3) 4-Piperidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) (VI)

13,9 g (o,1 Mol) 1-Piperidino-2-methyl-propen-(1) setzten sich nach Erwärmen auf 3o-4o° in exothermer Reaktion mit 11,9 g (o,1 Mol) Phenylisocyanat zu einem schwachgelben Öl um, das beim Abkühlen durchkristallisierte. Nach einmaligem Umlösen aus 25 ccm Äther wurden 18,7 g (92 % d. Th.) des ß-Lactams VI erhalten. Der Schmp. der reinen Substanz lag bei 56°; er wurde wie im Versuch (2) im Termostaten bestimmt.

Titration:

Einwaage 442,4 mg Subst. Verbrauch 16,76 ccm o,1 n $HClO_4$

$C_{16}H_{22}N_2O$ (258) Äquiv.-Gew. Ber. 258 Gef. 262.

IR-Spektrum (in CH_2Cl_2): 173o-174o K (ß-Lactam).

Das ß-Lactam war ähnlich hydrolyseempfindlich und löslich wie I. Es lieferte in 95-proz. Ausbeute ein DNPH vom Schmp. 147°, dessen Misch-Schmp. mit III keine Depression zeigte.

(4) 4-Hexamethylenimino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) (VII)

Die Umsetzung von 46,45 g (o,3o6 Mol) 1-Hexamethylenimino-2-methyl-propen-(1) mit 36,o g (o,3o5 Mol) Phenyl-

isocyanat führte zu einem gelblichen Öl, das erst auf Zusatz von 2o ccm Petroläther im Kühlschrank auskristallisierte. Das ß-Lactam, das schon bei Zimmertemperatur in Äther fast unbegrenzt löslich ist, kristallisierte bei tiefer Temperatur in Form von Büscheln schöner, farbloser Nadeln aus. Die Ausbeute an reiner Substanz betrug 4o g (48,8 % d. Th.). Weitere 26,3 % konnten in der Mutterlauge mit BRADYs Reagenz nachgewiesen werden. Die Rohausbeute lag also bei 75,1 %. Ein exakter Schmp. kann aus demselben Grund wie bei I nicht angegeben werden. Bei schnellem Erhitzen schmilzt die Substanz bei 39-41°. Beim langsamen Erwärmen zerfließt sie dagegen schon im Temperaturintervall von 34-39°. In seinen chemischen Eigenschaften ähnelt es I fast vollkommen.
Titration:
Einwaage 1o87,1 mg Subst. Verbrauch 39,79 ccm o,1 n $HClO_4$
$C_{16}H_{24}N_2O$ (272) Äquiv.-Gew. Ber. 272 Gef. 273
IR-Spektrum (in Toluol): 175o K

Mit BRADYs Reagenz erhielt man in 91-proz. Ausbeute das DNPH III vom Schmp. und Misch-Schmp. 147°.

(5) 4-Morpholino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) VIII

Das Reaktionsprodukt aus 28,2 g (o,2 Mol) 1-Morpholino-2-methyl-propen-(1) und 25,o g (o,2 Mol) Phenylisocyanat kristallisierte nach dreistündigem Erhitzen auf 6o° spontan, quantitativ und fast farblos durch. Die Rohausbeute nach Auskochen mit 2o ccm Petroläther vom Sdp. 6o-8o°, in dem das Reaktionsprodukt schwer löslich, die Ausgangsstoffe aber leicht löslich sind, betrug 51 g (98 % d. Th.). Durch Umkristallisieren aus Äther wurden prächtige, farblose Kristalle vom Schmp. 98-99° erhalten, die an feuchter Luft ziemlich schnell klebrig wurden, unter Stickstoff, absol. Äther oder im Vakuum jedoch unbegrenzt haltbar waren.
Titration:
Einwaage 5oo,o mg Subst. Verbrauch 19,1 ccm o,1 n $HClO_4$
$C_{15}H_{2o}N_2O_2$ (26o) Äquiv.-Gew. Ber. 26o Gef. 262

IR-Spektrum (in CH_2Cl_2): 1750-1755 K

Mit BRADYs Reagenz entstand in 96-proz. Ausbeute III vom Schmp. und Misch-Schmp. 147-148°.
Die Hydrolyse von 8,0 g (0,031 Mol) des ß-Lactams in Benzol mit 2 n HCl lieferte 4,3 g (72 % d. Th.) Dimethyl-malonaldehydsäureanilid vom Schmp. 59-61°. Der Misch-Schmp. mit II lag bei 60-61°.

Bestimmung der Geschwindigkeit der Hydrolysereaktion

Zunächst wurde das IR-Spektrum einer Lösung von 2,5 g (0,0096 Mol) VIII in 50 ccm absol. Dioxan aufgenommen. Dann versetzte man die Lösung mit 0,8 ccm (0,044 Mol) Wasser und registrierte die abnehmende ß-Lactambande nach 90, 180, 270 und 360 Sek.. Durch Vergleich der Extinktionen der erhaltenen vier Banden mit den Spektren von Lösungen bekannter Konzentration wurden zu den jeweiligen Zeiten die Konzentrationen des noch unzersetzten ß-Lactams bestimmt. Sie betrugen nach 90 Sek. 37 %, 180 Sek. 14,5 %, 270 Sek. 7,5 % und 360 Sek. 5,5 %.

(6) 4-Morpholino-3,3-diäthyl-1-phenyl-azetidinon-(2)

Bei zweistündigem Erwärmen von 8,5 g (0,05 Mol) 1-Morpholino-2-äthyl-buten-(1) mit 6,0 g (0,05 Mol) Phenylisocyanat auf 50° entstand ein hellgelbes Öl, das erst auf Zusatz von 20 ccm absol. Petroläther farblos auskristallisierte. Die Substanz schmolz nach Umkristallisieren aus Äther bei 103-104°. Ausbeute 13,6 g (94 % d. Th.)
Verbrennungsanalyse: $C_{17}H_{24}N_2O_2$ (288,4)
3,950 mg Subst.: 10,220 mg CO_2 und 3,005 mg H_2O.
3,707 mg Subst.: 0,328 ccm N_2 (28,9°, 730,3 Torr).
5,125 mg Subst.: 0,574 mg O

Ber. C 70,80 H 8,39 N 9,71 O 11,10
Gef. C 70,60 H 8,51 N 9,61 O 11,21

Titration:
Einwaage 14o,2 mg Subst. Verbrauch 4,82 ccm o,1 n $HClO_4$
$C_{17}H_{24}N_2O_2$ (288) Äquiv.-Gew. Ber. 288 Gef. 29o
IR-Spektrum (in KBr): 1725 K
1o,3 g (o,o358 Mol) VIII ergaben bei der Hydrolyse mit 2 n HCl in Aceton 7,2 g (92,3 % d. Th.) Diäthyl-malonaldehyd-säureanilid (IX) als farbloses Öl vom Sdp.$_{o,o15}$ 114-116°, das nach Lösen in 6o° warmem Ligroin in Form schöner, farbloser Kristalle vom Schmp. 46,5° ausfiel.

Verbrennungsanalyse: $C_{13}H_{17}NO_2$ (219)

3,874 mg Subst.: 1o,1o5 mg CO_2 und 2,724 mg H_2O
5,731 mg Subst.: o,329 ccm N_2 (29,1°, 742,1 Torr)
4,159 mg Subst.: o,6o1 mg O

Ber. C 71,2o H 7,82 N 6,39 O 14,59
Gef. C 71,2o H 7,87 N 6,33 O 14,67

Das 2,4-DNPH (X) entstand aus dem ß-Lactam mit 87-proz. Ausbeute. Es bildete goldgelbe Schuppen vom Schmp. 182°.

Verbrennungsanalyse: $C_{19}H_{21}N_5O_5$ (399,4o)

4,o5o mg Subst.: 8,53o mg CO_2 und 1,95o mg H_2O
4,o2o mg Subst.: o,643 ccm N_2 (28,8°, 727,1 Torr).
3,997 mg Subst.: o,799o mg O.

Ber. C 57,13 H 5,3o N 17,54 O 2o,o3
Gef. C 57,46 H 5,39 N 17,46 O 2o,o7

(7) 4-Morpholino-3,3-dimethyl-1-(α-naphthyl)-azetidinon-(2) (XI)

18,6 g (o,132 Mol) 1-Morpholino-2-methyl-propen-(1) wurden auf 8o° erwärmt und innerhalb von 3,5 Stunden mit 16,9o g (o,1 Mol) α-Naphthyl-isocyanat versetzt. Die Reaktionsmischung wurde weitere 3o Minuten bei 9o° gehalten. Nach einigen Stunden kristallisierte das ölige Reaktionsprodukt vollständig durch. Es wurde durch Auskochen mit Petroläther (6o-8o°) von überschüssigen Ausgangsstoffen befreit und aus

Äther umkristallisiert. Ausbeute 26,4 g (85 %, bezogen auf das Isocyanat) vom Schmp. 99°.
Titration:
Einwaage 846,7 mg Subst. Verbrauch 27,6 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{19}H_{22}N_2O_2$ (310) Äquiv.-Gew. Ber. 310 Gef. 313
IR-Spektrum (in CH_2Cl_2): 1750 K.

Die Hydrolyse von 23,0 g (0,07 Mol) des ß-Lactams XI in Benzol mit 2 n HCl lieferte 15,8 g rohen, öligen Amidaldehyd XII, der durch Umkristallisieren aus CH_2Cl_2 von größeren Mengen eines braunen Nebenproduktes befreit werden konnte. Es wurde durch Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther weiter gereinigt. Ausbeute 12,0 g (71,3 % d. Th.) Schmp. 81°.
Verbrennungsanalyse: $C_{15}H_{15}NO_2$ (241,28)

1,0280 mg Subst.: 0,7670 mg C und 0,0635 mg H
4,089 mg Subst.: 0,542 mg O
8,214 mg Subst.: 0,454 ccm N_2 (28,8°, 729 Torr)

Ber. C 74,66 H 6,27 N 5,81 O 13,26
Gef. C 74,61 H 6,18 N 6,00 O 13,26

Löste man den Aldehyd in wenig Äthanol, so fielen nach kurzer Zeit farblose Kristalle vom Schmp. 97° aus (XIIa), die nach der Analyse die Zusammensetzung eines Halbacetals besitzen.
Verbrennungsanalyse: $C_{17}H_{21}NO_3$ (287,35)
1,0640 mg Subst.: 0,7522 mg C und 0,0781 mg H
9,873 mg Subst.: 0,426 ccm N_2 (27,6°, 751,5 Torr)
5,046 mg Subst.: 0,847 mg O

Ber. C 71,05 H 7,37 N 4,87 O 16,70
Gef. C 70,70 H 7,34 N 4,85 O 16,78

Das orangefarbene Dimethyl-malonaldehydsäure-α-naphthylamid-2,4-DNPH (XXIII) schmolz nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 167°.
Verbrennungsanalyse: $C_{21}H_{19}N_5O_5$ (421,40)

4,027 mg Subst.: 8,840 mg CO_2 und 1,699 mg H_2O .
3,590 mg Subst.: 0,678 mg O
2,699 mg Subst.: 0,404 ccm N_2 (740,7 Torr, 29,3°).

Ber. C 59,85 H 4,54 N 16,62 O 18,98
Gef. C 59,92 H 4,72 N 16,47 O 18,88

(8) 4-Morpholino-3,3-diäthyl-1-p-chlorphenyl-azetidinon-(2)
(XIV)

Innerhalb von 15 Min. wurden 7,3 g (o,o48 Mol) p-Chlorphenylisocyanat und 8,1 g (o,o48 Mol) 1-Morpholino-2-äthyl-buten-(1) bei 8o° zusammengegeben und zur Vervollständigung der Reaktion drei Stunden auf 7o° gehalten. Nach dem Abkühlen und Stehenlassen über Nacht wurde ein hellgelbes, zähes Harz vorgefunden, das sich weder durch Umlösen aus Äther oder einem anderen Lösungsmittel noch durch starkes Abkühlen zur Kristallisation bringen ließ. Aus diesem Grunde überführte man das ß-Lactam in das 2,4-DNPH, das in 65-proz. Ausbeute in Form tieforangefarbener, stumpfer Nadeln anfiel, die, aus Äthanol umkristallisiert, bei 197,5° schmolzen (XVI).
Verbrennungaanalyse: $C_{19}H_{2o}ClN_5O_5$ (438,85)

4,444 mg Subst.: 8,56 mg CO_2 und 1,82 mg H_2O.
3,37o mg Subst.: o,485 ccm N_2(25°, 743 Torr).
3,524 mg Subst.: o,641 mg O.
26,53 mg Subst.: 3,1o ccm o,o2 n $AgNO_3$.

Ber. C 52,6o H 4,64 Cl 8,19 N 16,14 O 18,46
Gef. C 52,57 H 4,58 Cl 8,29 N 16,12 O 18,18

(9) 4-Pyrrolidino-3,3-diäthyl-1-p-chlorphenyl-azetidinon-(2)
(XV)

Die Reaktion von 15,3 g (o,125 Mol) 1-Pyrrolidino-2-äthyl-buten-(1) mit 15,3 g (o,1 Mol) p-Chlor-phenylisocyanat ergab nach drei Stunden bei 5o° ein dünnflüssiges Öl, das nicht kristallisierbar und in jedem Verhältnis mit Äther, Petroläther und Benzol mischbar war.
IR-Spektrum (in CH_2Cl_2): 173o K

Das 2,4-DNPH wurde in 63-proz. Ausbeute (bezogen auf das Isocyanat) gewonnen. Schmp. 194°, Misch-Schmp. mit XVI 194,5°.

(1o) 4-Morpholino-3,3-dimethyl-1-p-chlorphenyl-azetidinon-(2) (XVII)

Zu 2o,o g (o,14 Mol) auf 7o° erwärmten 1-Morpholino-2-methyl-propens-(1) ließ man innerhalb von 6o Min. 2o,5 g (o,14 Mol) p-Chlor-phenylisocyanat tropfen und sehr langsam auf Raumtemperatur abkühlen. Da das ß-Lactam nicht kristallin erhalten werden konnte, wurde es von Verunreinigungen wie trimerem Isocyanat durch Lösen in Äther und Abkühlen auf -6o° befreit. Durch Hydrolyse der ätherischen Lösung mit 2 n HCl erhielt man farblose Kristalle von Dimethyl-malonaldehydsäure-p-chloranilid (XVIII), die, aus Äther, dann aus Äthanol umkristallisiert, den Schmp. 96,5-98,5° besaßen. Ausbeute 27,35 g (67,5 % d. Th.).

Verbrennungsanalyse: $C_{11}H_{12}ClNO_2$ (225,67)

o,72o5 mg Subst.: o,4222 mg C und o,o379 mg H.
7,545 mg Subst.: 3,32 ccm o,o1 n $Hg(NO_3)_2$.
8,167 mg Subst.: o,451 ccm N_2(28,1°, 748,1 Torr).
2,86o mg Subst.: o,416 mg O.

Ber.	C 58,54	H 5,36	Cl 15,71	N 6,21	O 14,28
Gef.	C 58,59	H 5,26	Cl 15,62	N 6,16	O 14,54

(11) 4-Morpholino-3,3-dimethyl-1-p-nitrophenyl-azetidinon-(2) (XIX)

Zu 7,7 g (o,o55 Mol) 1-Morpholino-2-methyl-propen-(1) wurden innerhalb von 3,5 Stdn. unter kräftigem Rühren bei 6o° 8,2 g (o,o5Mol) geschmolzenes p-Nitro-phenylisocyanat getropft. Nach weiteren drei Stdn. Rühren bei Zimmertemperatur erhielt man einen trüben, gelben Sirup, dessen IR-Spektrum (in CH_2Cl_2) bei 175o K eine ausgeprägte ß-Lactambande neben schwachen Fremdabsorptionen aufwies, die wahrscheinlich von geringen Verunreinigungen durch trimeres Isocyanat herrührten. Der Sirup wurde mit 5o ccm Petroläther vom Sdp. 3o-5o° extrahiert und nach einigen erfolglosen Kristallisationsversuchen in siedendem Äthanol gelöst. Zurück blieben 5oo mg (6 %) einer farblosen Substanz, die durch Schmp. und Misch-Schmp. als Tris-p-Nitrophenyl-isocyanurat identi-

fiziert wurde. Die alkoholische Lösung ergab 16,2 g (78 % d. Th.) des Dimethyl-malonaldehydsäure-p-nitranilids, das je nach Vorbehandlung zwei verschiedene Schmpp. bei 2o4° und 213° besitzt. Nach längerem Liegen schmilzt die gesamte Substanz bei 2o4°, erstarrt dann wieder und schmilzt erneut bei 213°. Bei wiederholtem Schmelzen und Erkalten liegt der Schmp. konstant bei 213°.

Verbrennungsanalye: $C_{17}H_{16}N_6O_7$ (416,35)

3,96o mg Subst.: 7,oo9 mg CO_2 und 1,468 mg H_2O.
2,o39 mg Subst.: o,372 ccm N_2 (29°, 741,9 Torr).
3,o52 mg Subst.: o,82o mg O.

Ber.	C 49,o4	H 3,87	N 2o,19	O 26,9o
Gef.	C 48,99	H 4,13	N 2o,12	O 26,88

(12) 4-Pyrrolidino-1-äthyl-3,3-dimethyl-azetidinon-(2)

6,5 g (o,o52 Mol) 1-Pyrrolidino-2-methyl-propen-(1) und 3,6 g (o,o51 Mol) Äthylisocyanat wurden zusammen auf 8o° erwärmt. Die IR-Spektren von Proben, die nach 2- und 7-stdg. Erhitzen entnommen wurden, unterschieden sich nicht wesentlich voneinander, so daß die Reaktion als beendet angesehen werden konnte, obwohl sie, nach der starken Isocyanatbande zu urteilen, unvollständig verlaufen war. Die Reaktionsmischung wurde sehr langsam auf Zimmertemperatur abgekühlt. Da an eine Isolierung des ß-Lactams nicht zu denken war, versetzte man das Rohprodukt unter Kühlung mit 2 n HCl, in der es sich vollständig löste. Der nach Extraktion mit $CHCl_3$ und Eindampfen der organischen Phase erhaltene rohe Amidaldehyd wurde geteilt. Die eine Hälfte lieferte mit BRADYs Reagenz 5,4 g (63,6 % d. Th.) 2,4-DNPH vom Schmp. 159,5-16o,5° (XXIII).

Verbrennungsanalyse: $C_{13}H_{17}N_5O_5$ (323,31)

4,178 mg Subst.: 7,399 mg CO_2 und 2,o38 mg H_2O.
2,436 mg Subst.: o,48o ccm N_2 (747,3 Torr, 29°).

Ber.	C 48,29	H 5,3o	N 21,66	
Gef.	C 48,34	H 5,35	N 21,83	

Die zweite Hälfte wurde durch Destillation im Ölpumpenvakuum (Sdp.$_{0,05}$ 60°) und anschließendes Umkristallisieren aus wenig Äther gereinigt. Ausbeute 2,3 g (59,7 % d. Th.) XXII vom Schmp. 42,5-43,5°.

Verbrennungsanalyse: $C_7H_{13}NO_2$ (143,18)

1,0935 mg Subst.: 0,643 mg C und 0,0993 mg H.
3,231 mg Subst.: 0,728 mg O.
4,434 mg Subst.: 0,386 ccm N_2 (28,4°, 748,1 Torr).

Ber. C 58,72 H 9,15 N 9,78 O 22,35
Gef. C 58,82 H 9,08 N 9,70 O 22,53

II. Bis- und Poly-ß-lactame

Die Umsetzungen wurden im allgemeinen ähnlich wie bei der Darstellung der einfachen ß-Lactame durchgeführt. Feste Enamine und Isocyanate setzte man in Form ihrer Schmelzen um. Die bifunktionelle Komponente wurde jeweils im Unterschuß eingesetzt, um eine beidseitige Reaktion zu erreichen.

(1) Bis-[4-(4-morpholino-2-oxo-3,3-dimethyl-azetidino)-phenyl]-methan (XXIV)

Eine 60° warme Schmelze von 12,5 g (0,05 Mol) Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat wurde mit 16 g (0,135 Mol) 1-Morpholino-2-methyl-propen-(1) vereinigt und eine Stunde bei 50° gerührt. In dieser Zeit wurde die Lösung langsam zäher, bis sie schließlich zu einer farblosen, fast vollkommen klaren, glasartigen Masse erstarrte (XXIVa). Diese ließ sich aus viel Äther umkristallisieren. Es wurden kräftige, farblose Kristalle mit dem Schmp. 71° erhalten (XXIVb), deren IR-Spektrum (in CH_2Cl_2) mit dem des Rohprodukts übereinstimmte, obwohl sie im Gegensatz zum Rohprodukt in Äther sehr schwer löslich waren. An der Luft hydrolysierten sie schnell, ohne sich äußerlich zu verändern. Bei dem Versuch, das hartnäckig anhaftende Lösungsmittel durch Schmelzen im Vakuum zu entfernen, trat Rückspaltung in die Ausgangsstoffe ein,

wie das Auftauchen der Isocyanatbande bei 227o-2275 K im IR-Spektrum (in CH_2Cl_2) bewies, so daß weder eine genaue Analyse noch eine Äquivalentgewichtsbestimmung durchgeführt werden konnte. Die Ausbeute wurde über den Aldehyd bestimmt.

Hydrolyse von XXIV

8 g (o,o15 Mol) des rohen ß-Lactams XXIV a wurden zusammen mit einem Überschuß an 2 n HCl solange mit Aceton geschüttelt, bis sich eine klare Lösung gebildet hatte. Die Isolierung des Bis-[4-(α-methyl-α-formyl-propionylamino)-phenyl]-methans (XXVI) erfolgte in gleicher Weise wie bei den einfachen ß-Lactamen. Er schied sich beim Einengen der organischen Phase in Form farbloser Kristalle ab. Durch Abkühlen wurde die Kristallisation vervollständigt. Ausbeute 4,8 g (84 % d. Th.).
Das IR-Spektrum der Verbindung besaß große Ähnlichkeit mit dem des Dimethyl-malonaldehydsäureanilids: 172o (C=O), 164o-1655 (Amid I), 15o5-1525 K (Amid II). Da der Aldehyd sich beim Umkristallisieren sowie beim Stehen an der Luft zersetzte, wurde auf eine weitergehende Reinigung verzichtet und der unzersetzt gebliebene Rest durch Eintropfen der alkoholischen Lösung in einen großen Überschuß an BRADYs Reagenz zum Bis-2,4-DNPH XXVa umgesetzt. Ausbeute 4,7 g (52 % d. Th.). Diese Verbindung ist in Alkohol sehr schwer löslich und wurde deshalb aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 152°.

Verbrennungsanalyse: $C_{35}H_{34}N_{1o}O_{1o}$ (754,7)

3,935 mg Subst.: 8,o45 mg CO_2 und 1,66o mg H_2O.
3,337 mg Subst.: o,712 mg O.
3,855 mg Subst.: o,646 ccm N_2 (28,5°, 729,2 Torr).

Ber. C 55,7o H 4,54 N 18,56 O 21,2o
Gef. C 55,81 H 4,72 N 18,2o O 21,34

Beim Kochen der Verbindung in Essigester fiel eine eigelbe, bei 2o8° schmelzende Verbindung (XXVb) aus, die mit dem in Versuch 5 beschriebenen DNPH nach dem Misch-Schmp. identisch war.

(2) 1,4-Bis-[4-(N-Methyl-anilino)-2-oxo-3,3-dimethyl-azetidino-benzol (XXVII)

8,o g (o,o5 Mol) p-Phenylendiisocyanat wurden mit 8,8 g (o,o55 Mol) 1-(N-Methyl-anilino)-2-methyl-propen-(1) 48 Stdn. auf 8o-12o° erhitzt und anschließend eine Woche bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das hellgelbe, hochviskose, fast glasartige Reaktionsprodukt wies im IR-Spektrum (in CCl_4) neben der ß-Lactambande bei 175o K immer noch die Isocyanat- und Enaminabsorption bei 225o bzw. 168o K auf. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äther, Tetrachlorkohlenstoff oder Methylenchlorid/Petroläther waren die Fremdbanden verschwunden, so daß das Spektrum (in KBr) stark dem des entspr. phenylsubstituierten ß-Lactams ähnelt. Die farblosen Kristalle von XXVII mit dem Schmp. 135-136,5° veränderten sich bei mehrtägigem Liegen an der Luft nicht. Ausbeute 11,7 g (73 % d. Th.).

Verbrennungsanalyse: $C_{30}H_{34}N_4O_2$ (482,6o)

1,o375 mg Subst.: o,7684 mg C und o,o7325 mg H.
6,459 mg Subst.: o,67o ccm N_2 (745,3 Torr, 27,4°).
5,272 mg Subst.: o,3571 mg O.

Ber.	C 74,66	H 7,1o	N 11,61	O 6,63
Gef.	C 74,o6	H 7,o6	N 11,56	O 6,77

(3) Geschwindigkeit der Ringöffnung von XXVII mit Wasser, Äthanol und Piperidin

Eine Lösung von 1,o g (o,oo312 Mol) XXVII in 25 ccm Dioxan wurde mit 1,o g (o,o55 Mol) Wasser versetzt. Das IR-Spektrum der Verbindung im Bereich von 15oo-18oo K wurde sofort und dann siebenmal jeweils im Abstand von mehreren Stunden aufgenommen. Die gemessenen Extinktionen der Carbonylabsorption verglich man mit den Extinktionen von Lösungen bekannten Gehalts desselben ß-Lactams und schloß daraus auf die jeweilige Konzentration des noch nicht hydrolysierten ß-Lactams. Es ergaben sich nach

3 Min. 1oo %, 19 Stdn. 55 %, 31,2 Stdn. 37,6 %, 43,5 Stdn. 27 %, 67,5 Stdn. 2o,3 %, 78 Stdn. 16,2 %, 89,5 Stdn. 14,3 % an unzersetztem ß-Lactam.

In gleicher Weise wurden die IR-Spektren einer Lösung von 1,o g (o,oo312 Mol) XXVII und o,4 g (o,oo87 Mol) Äthanol in 3o ccm Dioxan ausgewertet: 3 Min. 1oo %, 18,5 Stdn. 72,5 %, 29 Stdn. 61 %, 41,5 Stdn. 53 %, 67 Stdn. 41,5 %.

Das Spektrum einer Lösung von 1,o g (o,oo312 Mol) XXVII in 1o ccm Dioxan mit 6,o g (o,oo71 Mol) Piperidin zeigte erst nach zwei Wochen eine geringfügige Veränderung durch Auftauchen einer schwachen Amid-I-Bande. Nach halbstündigem Erwärmen auf 9o° hatte sich die Amidabsorption wesentlich verstärkt und nach der oben beschriebenen Methode konnte ein Konzentrationsrückgang um ca. 6o % festgestellt werden.

(4) N,N'-Bis-[4-(2-oxo-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidino)]-piperazin (XXVIII)

1o,4 g (o,o536 Mol) N,N'-Bis-[isobuten-(1)-yl]-piperazin wurden zusammen mit 13 g (o,11 Mol) Phenylisocyanat erwärmt. Bei ca. 5o° begann die exotherme Reaktion, die die Temperatur auf 8o-1oo° steigen ließ und schon nach zwei Minuten zunächst einen schwachgelben Sirup und dann eine weiße, pulvrigtrockene Kristallmasse ergab. Sie wurde einmal aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert. Schmp. 129°. Ausbeute 1oo % d. Th., bestimmt als Dimethyl-malonaldehydsäureanilid-2,4-DNPH (III).

Titration:

Einwaage 443,9 mg Subst. Verbrauch 2o,oo ccm o,1 n $HClO_4$

$C_{26}H_{32}N_4O_2$ (432) Äquiv.-Gew. Ber. 216, Gef. 222

IR-Spektrum (in CH_2Cl_2): 174o-175o K.

Die Hydrolyse von 5 g des ß-Lactams ergab 3,5 g (79 % d. Th.) Amidaldehyd II vom Schmp. und Misch-Schmp. 61°.

(5) Polymeres N-{4-[4-(2-oxo-3,3-dimethyl)-benzyl]-phenyl}-4-piperazino-3,3-dimethyl-azetidinon-(2) (XXIX)

Bei 4o° reagierten 11 g (o,o567 Mol) N,N'-Bis-[isobuten-(1)-yl]-piperazin und 12,8 g (o,o512 Mol) Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat unter starker Erwärmung innerhalb weniger Minuten zu einem schwachgelben Glas, das leicht pulverisierbar war. Das IR-Spektrum (in KBr) wies trotz Verwendung eines Überschusses an Enamin eine Isocyanatbande auf. Nach mehrtägigem Liegen an der Luft war diese verschwunden, und die Substanz löste sich nur noch teilweise in CH_2Cl_2, während weiße Flocken ungelöst blieben (Harnstoff). Als Ausbeute wurde der beidseitig zum ß-Lactam umgesetzte Anteil des eingesetzten Isocyanats in Form des 2,4-DNPHs XXV bestimmt. 6 g XXIX ergaben 7,4 g (73 % d. Th.) XXVb. Das eigelbe DNPH war im Unterschied zu XXVa in Essigester fast unlöslich, doch konnte es abwechselnd aus Dimethylformamid und Essigester umkristallisiert werden: Es löste sich leicht in wenig DMF und kristallisierte mit dem konstanten Schmp. 58° wieder aus. Diese niedrig schmelzende Substanz war in Essigester leicht löslich und fiel erst bei längerem Kochen in Form feiner, gelber Kristalle vom Schmp. 2o9-21o° aus, die in Essigester sehr schwer, in DMF aber leicht löslich waren und aus diesem wieder mit dem Schmp. 58° anfielen.
In der Zusammensetzung erwies sich das bei 21o° schmelzende Präparat als identisch mit dem bei 152° schmelzenden:
Verbrennungsanalyse: $C_{35}H_{34}N_{1o}O_{1o}$ (754,7)

3,77o mg Subst.: 7,69o mg CO_2 und 1,6o5 mg H_2O.
3,5o8 mg Subst.: o,745 mg O.
2,58o mg Subst.: o,43o ccm N_2 (28,8°, 745,9 Torr).

Ber.	C 55,7o	H 4,54	N 18,56	O 21,2o
Gef.	C 55,66	H 4,76	N 18,5o	O 21,24

9,35 g (o,o42 Äquivalente) Poly-ß-lactam wurden in Aceton mit 2 n HCl auf 4o° erwärmt. Nach dem Abkühlen schüttelte man mit Äther aus, dampfte die ätherische Phase ein und nahm den Rückstand mit sehr wenig $CHCl_3$ auf. Durch Fällen mit

Äther wurden daraus 5,7 g (66 % d. Th.) des rohen, zersetzlichen Dialdehyds gewonnen, der durch Vergleich der IR-Spektren mit XXVI identifiziert werden konnte und dasselbe DNPH (XXVb) ergab.

III. Thermische Dissoziation der ß-Amino-ß-lactame in Enamin und Isocyanat

(1) Arbeitsmethodik

Jeweils 1o ccm einer o,7 bis o,8-molaren Lösung eines ß-Lactams in Toluol wurden im Thermostaten je nach Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung verschieden lange auf eine bestimmte Temperatur erhitzt, anschließend mit 2 ccm Piperidin versetzt und abgekühlt. Nach Zusatz von 2o ccm Äther zur Vervollständigung der Kristallisation blieb die Lösung einen Tag im Kühlschrank stehen. Der Niederschlag von N-Anilinocarbonyl-piperidin wurde abfiltriert, mit 2o ccm Äther gewaschen, getrocknet und ausgewogen.

Zur Bestimmung des Blindwertes wurden 3oo mg N-Anilinocarbonyl-piperidin derselben Behandlung unterworfen wie die ß-Lactame. Man löste das Harnstoffderivat durch Erhitzen in 1o ccm Toluol, fügte 2 ccm Piperidin hinzu und versetzte die Lösung nach dem Abkühlen mit 2o ccm Äther. Die Differenz zwischen der eingesetzten und der wieder ausgewogenen Menge betrug 55 mg. Diese Menge geht infolge ihrer Löslichkeit verloren und mußte daher zu den bei den Gleichgewichtsversuchen erhaltenen Werten hinzugerechnet werden.

(2) 4-Pyrrolidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2)

Es wurden 2oo ccm einer Lösung verwendet, die 37,34 g (o,768 Mol/l=1,o55 Mol/1ooo g Toluol) I enthielt. Bei 1oo-proz. Dissoziation waren 1,566 g N-Anilinocarbonyl-piperidin

aus 1o ccm der Lösung zu erwarten.

Temp./Dauer d. Erwärmung	ausgewogene Harnstoffmange + Blindwert	
	mg	% d.Th.
2o°/8 Stdn.	-	-
2o°/11 Tage	95 mg	6,1 %
3o°/2 Stdn.	24o mg	15,3 %
3o°/8 Stdn.	25o mg	16,o %
4o°/3o Min.	3o5 mg	19,5 %
4o°/2 Stdn.	345 mg	22,o %
4o°/8 Stdn.	33o mg	21,1 %
5o°/3o Min.	425 mg	27,1 %
5o°/2 Stdn.	415 mg	26,5 %
6o°/3o Min.	58o mg	37,6 %
7o°/3o Min.	75o mg	48,o %
8o°/3o Min.	895 mg	57,2 %
9o°/3o Min.	975 mg	69,3 %
1oo°/3o Min.	122o mg	77,8 %
11o°/3o Min.	1365 mg	87,2 %

(3) 4-Morpholino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2)

2oo ccm der Lösung enthielten 37,73 g V (o,726 Mol/l = o,998 Mol/1ooo g Toluol). Die maximal zu erwartende Harnstoffmenge betrug 1,5o5 g/1o ccm. Die mit +) bezeichneten Werte wurden nachträglich mit einer o,578 molaren = o,726 molalen Lösung bestimmt. (Max. Harnstoffausbeute 1,18o g)

Temp./Dauer d. Erwärmung	ausgewogene Harnstoffmenge + Blindwert	
	mg	% d.Th.
4o°/8 Stdn.	-	-
4o°/2o Stdn.	65 mg	4,3 %
5o°/8 Stdn.	2o5 mg	13,6 %
5o°/2o Stdn.	14o mg	9,1 %
6o°/2 Stdn.	135 mg	11,4 %+)
6o°/8 Stdn.	455 mg	3o,2 %

Temp./Dauer d. Erwärmung	ausgewogene Harnstoffmenge + Blindwert	
	mg	% d.Th.
6o°/2o Stdn.	355 mg	23,5 %
7o°/3o Min.	95 mg	6,3 %
7o°/2 Stdn.	345 mg	29,3 %+)
7o°/8 Stdn.	7o5 mg	46,8 %
8o°/3o Min.	555 mg	36,9 %
8o°/2 Stdn.	65o mg	55,2 %+)
8o°/8 Stdn.	865 mg	57,5 %
9o°/3o Min.	1o85 mg	7o,4 %
9o°/2 Stdn.	855 mg	72,5 %+)
9o°/8 Stdn.	1o35 mg	68,8 %
1oo°/3o Min.	96o mg	81,8 %+)
1oo°/2 Stdn.	97o mg	82,3 %+)
1oo°/8 Stdn.	1165 mg	77,4 %
11o°/3o Min.	1o7o mg	9o,6 %+)
11o°/2 Stdn.	1o6o mg	9o,2 %+)

(4) 4-Piperidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2)

Die o,827 molare Lösung (31,86 g VI/15o ccm = 1,168 Mol/ 1ooo g Toluol) sollte bei 1oo-proz. Dissoziation 1,679 g N-Anilinocarbonyl-piperidin/1o ccm liefern.

Temp./Dauer d. Erwärmung	ausgewogene Harnstoffmenge + Blindwert	
	mg	% d.Th.
4o°/2 Stdn.	-	-
4o°/8 Stdn.	6o mg	3,6 %
5o°/2 Stdn.	2o5 mg	12,4 %
5o°/8 Stdn.	26o mg	15,3 %
6o°/3o Min.	13o mg	7,7 %
6o°/2 Stdn.	42o mg	25,o %
6o°/8 Stdn.	43o mg	25,6 %
7o°/ 3o Min.	52o mg	31,o %
7o°/2 Stdn.	625 mg	37,2 %

Temp./Dauer d. Erwärmung	ausgewogene Harnstoffmenge + Blindwert	
	mg	% d.Th.
7o°/8 Stdn.	66o mg	39,3 %
8o°/3o Min.	84o mg	49,9 %
8o°/2 Stdn.	89o mg	53,1 %
9o°/3o Min.	1o9o mg	64,8 %
1oo°/3o Min.	1265 mg	75,4 %
11o°/3o Min.	148o mg	84,9 %

(5) 4-Hexamethylenimino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2)

Verwendet wurde eine Lösung von 27,4 g VII in 149 ccm Toluol (o,673 Mol/l = o,919 Mol/1ooo g Toluol). Bei 1oo-proz. Dissoziation waren 1,379 g Harnstoff zu erwarten.

Tem./Dauer d. Erwärmung	ausgewogene Harnstoffmenge + Blindwert	
	mg	% d. Th.
3o°/2 Stdn.	-	-
3o°/8 Stdn.	6o mg	4,4 %
4o°/2 Stdn.	15o mg	1o,9 %
4o°/8 Stdn.	145 mg	1o,5 %
5o°/2 Stdn.	175 mg	12,7 %
5o°/8 Stdn.	175 mg	12,7 %
6o°/3o Min.	31o mg	22,5 %
6o°/2 Stdn.	32o mg	23,3 %
7o°/3o Min.	475 mg	34,4 %
8o°/3o Min.	63o mg	45,7 %
9o°/3o Min.	745 mg	54,o %
1oo°/3o Min.	87o mg	63,9 %
11o°/ 3o Min.	97o mg	7o,4 %

IV. Kreuzversuche

(1) Arbeitsmethodik

Ca. 5 g Amidin wurden in einem ausgeheizten, mit Tropftrichter, KPG-Rührer, Rückflußkühler und Stickstoffzuleitung versehenen Dreihalskolben in 1oo ccm Benzol oder Toluol gelöst und zusammen mit einer äquivalenten Menge Triäthylamin auf 8o° erhitzt. Unter kräftigem Rühren tropfte man dazu im Laufe von fünf Stdn. die Lösung der äquimolaren Menge Isobutyrylchlorid in 5o ccm desselben Lösungsmittels und kochte weitere 5-1o Stdn. unter Rückfluß. Nach möglichst langsamem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die gelbe bis kaffeebraune Flüssigkeit (b) vom ausgefallenen Hydrochlorid (a) abgesaugt. Die weitere Aufarbeitung der beiden Phasen verlief folgendermaßen:

Der Niederschlag (a) wurde in Wasser gelöst, mit verd. Kalilauge schwach alkalisch gemacht und mit Äther, Benzol oder Chloroform ausgeschüttelt. Durch Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum entfernte man gleichzeitig das Triäthylamin. Zurück blieben in einigen Fällen einige Prozent Amidin, das durch Fällen mit Pikrinsäure charakterisiert und quantitativ erfaßt wurde.

Von dem Filtrat (b) des Rohproduktes wurde zur Orientierung ein IR-Spektrum aufgenommen. In einer Probe von 5 oder 1o ccm fällte man das Isocyanat mit Piperidin und bestimmte das ausfallende Harnstoffderivat gravimetrisch. Dann wurden durch Schütteln der restlichen Lösung (b) mit 2 n HCl ß-Lactam und Enamin hydrolysiert und die basischen Anteile (c) der Reaktionsmischung von der organischen Phase (d) abgetrennt. Den sauren, wäßrigen Extrakt (c) machte man mit festem K_2CO_3 und wenig KOH alkalisch und schüttelte abermals mit $CHCl_3$, Benzol oder Äther aus. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels blieben das nicht umgesetzte Amidin, die Cyclobutanonbase und, in einem Fall, das Aminopiperidindion als gelbes Öl zurück. Beim Verreiben mit wenig Petroläther oder Äther kristallisierte der Sechsring aus. Er

wurde durch Umlösen aus Äthanol gereinigt. Eine grobe Trennung von Amidin und Cyclobutanon erreichte man durch Abkühlen der Lösung auf -6o° und Abpressen der Kristalle auf einem Tonteller. Zur Identifizierung wurden die schwer trennbaren Substanzen in die Pikrate übergeführt und fraktioniert umkristallisiert. Genau getrennte Ausbeuten wurden nur in einem Fall bestimmt. Bei den anderen Versuchen begnügte man sich mit einem qualitativen Nachweis.
Die organische Phase (d) wurde mit 1o-proz. Sodalösung und zweimal mit Wasser gewaschen und über Na_2CO_3 und Na_2SO_4 getrocknet. Beim Abdestillieren ging der bei der Hydrolyse entstandene Isobutyraldehyd mit dem Lösungsmittel über (e). Der braune Rückstand enthielt den Amidaldehyd, der als 2,4-DNPH gereinigt und ausgewogen wurde.
Die Lösung (e) schüttelte man mit BRADYs Reagenz, zog das Lösungsmittel weitgehend im Vakuum ab und reinigte das Isobutyraldehyd-2,4-DNPH durch Umkristallisieren aus Äthanol.

(2) Umsetzung von N,N-Tetramethylen-N'-phenyl-formamidin mit Isobutyrylchlorid und Triäthylamin

Die Umsetzung von 6,5 g (o,o374 Mol) N,N-Tetramethylen-N'-phenyl-formamidin und 4,o g (o,o39 Mol) Triäthylamin in Benzol mit 4,o g (o,o375 Mol) Isobutyrylchlorid ergab 16o ccm einer tiefbraunen Lösung. Aus 4o ccm wurden 185 mg (5,5 % d.Th.) Dimethyl-malonaldehydsäure-2,4-DNPH als braune Nadeln erhalten, die den Schmp. 146° besaßen. Der Misch-Schmp. mit den gelben Blättchen III vom Schmp. 147° zeigte keine Depression. Aus den restlichen 12o ccm der Lösung ließen sich 165 mg (2,3 % d. Th.) Isobutyraldehyd-2,4-DNPH vom Schmp. 18o°, Misch-Schmp. 18o,5° isolieren.

(3) Umsetzung von 4-Pyrrolidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) mit Isobutyrylchlorid und Triäthylamin

Zu 2o,3 g (o,o832 Mol) I und 8,8 g (o,o87 Mol) Triäthylamin, gelöst in 25o ccm Toluol, tropfte man bei 9o° eine Lösung von 9,3 g (o,o87 Mol) Isobutyrylchlorid in 1oo ccm Toluol

Nach zehnstdg. Erwärmen wurde sauer/basisch aufgearbeitet. Man erhielt aus dem Basenextrakt 13 g eines rotbraunen Öles, aus dem sich durch Extraktion mit Petroläther und Äther 1o,4 g (64,2 % d. Th.) 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon vom Schmp. und Misch-Schmp. 52-53° gewinnen ließen. Es blieb eine braunschwarze, teerige Substanz zurück, deren IR-Spektrum im Bereich um 17oo K dem des Piperidindion-Derivates (Versuch 5) ähnelte. Sie ließ sich durch Umkristallisieren nicht weiter reinigen.

(4) Umsetzung von 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Phenylisocyanat

Eine Lösung von 2,o g (o,oo975 Mol) der Cyclobutanonbase und 2,6 g (o,o3 Mol) Phenylisocyanat in 1o ccm Xylol wurde auf 9o° erwärmt. Proben der Reaktionslösung, die nach 6-, 15- und 24-stdg. Erhitzen IR-spektroskopiert wurden, zeigten fast unverändert die Cyclobutanon-Absorption. Daneben tauchte, langsam stärker werdend, die Isocyanuratbande auf. Da auch beim Erhitzen auf 13o° kein weiteres Anzeichen einer Umsetzung festzustellen war, wurde auf die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches verzichtet.
Eine weitere Probe von 2,o g (o,oo975 Mol) des Cyclobutanons erhitzte man ohne Lösungsmittel mit 2,6 g (o,o3 Mol) Phenylisocyanat zunächst 24 Stdn. auf 9o° und weitere 15 Stdn. auf 13o°. Die resultierende braune Flüssigkeit ,die im IR-Spektrum eine kräftige Bande bei 167o K aufwies, wurde durch Schütteln mit Petroläther von nicht umgesetztem Phenylisocyanat und Cyclobutanon befreit. Zurückblieb ein dunkelbraunes, harziges Produkt, dessen IR-Spektrum große Ähnlichkeit mit dem unbekannten Produkt von Versuch 3 besaß und wie dieses auch nicht umkristallisiert werden konnte. Beide ergaben mit alkoholischer Pikrinsäurelösung gelbe Niederschläge, deren IR-Spektren ebenfalls gleich waren. Die Pikrate waren nicht umkristallisierbar, sondern sinterten nach kurzer Zeit, offensichtlich unter Zersetzung, zu einer dunklen, teerigen Masse zusammen.

(5) Umsetzung von 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit α-Naphthylisocyanat

2 g (o,oo975 Mol) des Cyclobutanons wurde zusammen mit 5,1 g (o,o3 Mol) α-Naphthyl-isocyanat in 1o ccm Toluol fünf Stdn. auf 9o° erwärmt. Da sich im IR-Spektrum kein Zeichen einer Reaktion andeutete, wurde der Versuch abgebrochen.

(6) Umsetzung von N,N-Dimethyl-N'-phenyl-formamidin mit Isobutyrylchlorid und Triäthylamin

Zu einer Lösung von 7,31 g (o,o493 Mol) N,N-Dimethyl-N'-phenyl-formamidin und 6,o g (o,o594 Mol) Triäthylamin in 1oo ccm Benzol tropfte man innerhalb von 5 Stdn. 6,o g (o,o563 Mol) Isobutyrylchlorid und kochte weitere acht Stunden am Rückfluß. Im Niederschlag von Triäthylaminhydrochlorid wurden 8,4 % des eingesetzten Amidins als Pikrat (15o mg) nachgewiesen. Von den 17o ccm der benzolischen Lösung des Rohproduktes, die im IR-Spektrum eine kräftige Isocyanatbande aufwies, wurden 25 ccm abgetrennt und mit 2 ccm Piperidin und 1o ccm Petroläther versetzt. Die Ausbeute an N-Anilinocarbonyl-piperidin betrug 345 mg (23,5 % d. Th.). Aus den restlichen 145 ccm erhielt man nach Hydrolyse 2,2 g (2o,4 % d. Th.) Isobutyraldehyd-2,4-DNPH vom Schmp. und Misch-Schmp. 181°.

Bei einer Wiederholung der Umsetzung mit dem Doppelten der äquimolaren Menge Dimethylketen (9,54 g = o,o644 Mol N,N-Dimethyl-N'-phenyl-formamidin, 14,o g = o,139 Mol Triäthylamin und 13,5 g = o,127 Mol Isobutyrylchlorid) in Toluol wurde nach zweistdg. Eintropfen und sechsstdg. Erwärmen auf 9o° sehr langsam abgekühlt. Von insgesamt 15o ccm der Reaktionslösung versetzte man 1o ccm mit 2 ccm Piperidin und 2o ccm Äther und erzielte eine Ausbeute von 15o mg (17,1 % d.Th. N-Anilinocarbonyl-piperidin. Die sauerbasische Trennung der übrigen 14o ccm der toluolischen Lösung ergab 1,o g (4,25 % d. Th.) Isobutyraldehyd-2,4-DNPH, 3,9 g (11,3 % d. Th.)

Dimethyl-malonaldehydsäureanilid-2,4-DNPH und mit Pikrinsäure 2,54 g eines Niederschlages, der die Pikrate (XXXVII, XXXVIII) des 3-Dimethylamino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanons und des eingesetzten Amidins ungefähr im Verhältnis 3:2 (ca. 1,5 g = 7,2 % d. Th. XXXVII und ca. 1 g = 4,5 % d. Th. XXXVIII) enthielt.

(7) Umsetzung von N,N-Dimethyl-N'-phenyl-formamidin mit Propionylchlorid und Triäthylamin

4,9 g (o,o33 Mol) N,N-Dimethyl-N'-phenyl-formamidin und o,35 g (o,o33 Mol) Triäthylamin in 5o ccm siedendem Benzol wurden im Laufe von 5 Stdn. mit einer Lösung von 3,o5 g (o,o33 Mol) Propionylchlorid in 3o ccm Benzol versetzt. Nach weiterem einstdg. Erwärmen arbeitete man die Reaktionslösung wie üblich auf und erhielt 9o mg (1,3 % d. Th.) Diphenylharnstoff, 1,9 g Amidin-Pikrat (entspr. 16,5 % d. eingesetzten Amidins) und 92o mg eines unbekannten DNPHs vom Schmp. 163° (aus Äthanol), das nicht weiter untersucht wurde.

(8) Umsetzung von N,N-Dimethyl-N'-(α-naphthyl)-formamidin (XXXIX) mit Isobutyrylchlorid und Triäthylamin

12,55 g (o,o662 Mol) des Amidins XXXIX und 6,7 g (o,o663 Mol) Triäthylamin wurden in gewohnter Weise in Benzol mit 7,og (o,o66 Mol) Isobutyrylchlorid vereinigt. Nach langsamem Abkühlen wurden in 5o von insgesamt 175 ccm der Reaktionslösung auf Zugabe von 1o ccm Piperidin 1,54 g (32 % d.Th.) N-(α-Naphthyl-aminocarbonyl)-piperidin gefunden. Beim Schütteln der restlichen 125 ccm der benzolischen Lösung mit verd. HCl fielen 1,7 g 6-Dimethylamino-3,3,5,5-tetramethyl-1-(α-naphthyl)-piperidindion-(2,4)-hydrochlorid (XXXII) (9,6 % d.Th.) als farbloser, in Wasser und Toluol schwer löslicher Niederschlag aus, der, aus Äthanol umkristallisiert, bei 236-239° unter Zersetzung schmolz. Die organische Phase lieferte o,9 g (5,63 % d. Th.) schmierige, gelbe Kristalle der freien Piperidindion-Base (XXXI), die ebenfalls aus Äthanol umkri-

stallisiert wurden. Schmp. 194,5°.

Bei der Umsetzung von 11,25 g (o,o568 Mol) XXXIX mit 5,55 g (o,o548 Mol) Triäthylamin und 5,85 g (o,o548 Mol) Isobutyrylchlorid in Xylol bei 9o° wurden weder Isocyanat noch Isobutyraldehyd noch Dimethyl-malonaldehydsäureanilid nachgewiesen. Das bei der Hydrolyse anfallende Sechsring-hydrochlorid wurde zusammen mit den übrigen, in der salzsauren Phase gelösten, basischen Bestandteilen mit Natronlauge behandelt und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte ergaben beim Eindampfen ein Öl, das, mit Äther ausgekocht, 4,1 g (44,3 % d. Th.) farbloser Kristalle von XXXI lieferte.
Aus der ätherischen Lösung wurden mit Pikrinsäure 1o,5 g (46,3 % d. Th.) Amidin-Pikrat abgeschieden, das nach dem IR-Spektrum durch geringe Mengen XXXVIII verunreinigt war.

(9) Umsetzung von N,N-Dimethyl-N'-(α-naphthyl)-formamidin mit Dimethylketen

Eine Lösung von 4,7 g (o,o67 Mol) Dimethylketen in 5o ccm Toluol wurde mit 6,2 g (o,o31 Mol) N,N-Dimethyl-N'-(α-naphthyl)-formamidin in 5o ccm Toluol bei -4o° vereinigt. Das Gemisch erwärmte sich langsam und blieb 5 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Eine Hälfte dieser Lösung erwärmte man 1o Stdn. auf 6o-7o°, die andere blieb weitere 1o Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Da die Spektren der beiden Lösungen sich kaum voneinander unterschieden, wurden sie gemeinsam nach der üblichen Methode aufgearbeitet.
1o ccm ergaben mit 2 ccm Piperidin und 2o ccm Äther 11o mg (15,4 % d. Th.) N-(α-Naphthylaminocarbonyl)-piperidin.
Die restlichen 1oo ccm wurden sauer/basisch getrennt. Dabei resultierten 3,1 g (29 % d. Th.) XXXI (Schmp. und Misch-Schmp. 194,5°) 1,6 g (2o,4 % d. Th.) Isobutyraldehyd-2,4-DNPH (Schmp. und Misch-Schmp. 18o,5°), 455 mg (6,1 % d.Th.) Dimethyl-malonaldehydsäure-α-naphthylamid (Schmp. und Misch-Schmp. 167°), o,9 g eines unbekannten, öligen DNPHs, das sich nicht umkristallisieren ließ und nicht identifiziert wurde

und 1,58 g (12,8 % d. Th.) Amidinpikrat, das nach dem IR-Spektrum eine geringe, nicht isolierbare Menge Cyclobutanon-pikrat enthielt.

(1o) Versuch einer Umsetzung von 6-Dimethylamino-3,3,5,5-tetramethyl-1-(α-naphthyl)-piperidindion-(2,4) mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin

o,6 g (o,oo17 Mol) XXXI wurden in 3o ccm BRADYs Reagenz gelöst. Da selbst beim Stehen über Nacht kein Niederschlag ausgefallen war, kochte man die Lösung insgesamt 24 Stdn. mit kurzen Unterbrechungen, um zu beobachten, ob eine Reaktion stattgefunden hatte. Dabei bildeten sich jedoch lediglich geringe Mengen schwarzer Flocken. Zur Entfernung des 2,4-Dinitro-phenylhydrazins behandelte man die Lösung mit einem Überschuß von Aceton, filtrierte und machte das Filtrat mit festem K_2CO_3 alkalisch. Nach Extraktion mit Chloroform und Eindampfen der organischen Lösung resultierte ein braunes Öl, das nach einmaligem Umkristallisieren o,17 g (28,3 % der eingesetzten Menge) XXXI lieferte. Der Misch-Schmp. mit der eingesetzten Substanz zeigte keine Depression.

(11) Zersetzung von 6-Dimethylamino-3,3,5,5-tetramethyl-1-(α-naphthyl)-piperidindion-(2,4) mit Kalilauge

o,6 g (o,oo17 Mol) XXXI wurden in einer Lösung von 1 g (o,o18 Mol) KOH in 5 ccm Wasser und 5 ccm Äthanol 4 Stdn. auf 9o° erwärmt. Nach Ausschütteln der Lösung mit Chloroform und Eindampfen des Extraktes erhielt man 1oo mg (27,6% d. Th.) Isobuttersäure-α-naphthylamid vom Schmp. 152°, das durch Misch-Schmp. mit einer Vergleichssubstanz identifiziert wurde.

(12) Umsetzung von N,N-Dimethyl-N'-phenyl-benzamidin mit Triäthylamin und Isobutyrylchlorid

Zu einer Lösung von 6,o5 g (o,o27 Mol) des Amidins und 2,73 g (o,o27 Mol) Triäthylamin in 1oo ccm siedendem Benzol ließ man im Laufe von drei Stdn. eine äquimolare Menge (2,88g Isobutyrylchlorid in 5o ccm Benzol tropfen. Nach weiterem sechsstdg. Kochen unter Rückfluß und langsamem Abkühlen auf Raumtemperatur filtrierte man vom Hydrochlorid ab. 5 ccm der Lösung wurden zum Nachweis des Phenylisocyanats mit 1 ccm Piperidin und 1o ccm Äther versetzt und lieferten 17o mg (92,6 % d. Th.) N-Anilinocarbonyl-piperidin. Der Rest der Lösung wurde im Vakuum eingeengt und über eine Vigreux-Kolonne destilliert. Nach einem Vorlauf von Phenylisocyanat und wenig Benzol gingen im Bereich von 88-93°/1o mm 6,17 g 1-Dimethylamino-1-phenyl-2-methyl-propen-(1) (XXXIII) über, das noch durch geringe Mengen Phenylisocyanat verunreinigt war. Bei einer zweiten Destillation des stark schäumenden Produktes wurden 4,39 g (61,8 % d. Th.) XXXIII mit dem Sdp. 89-92° aufgefangen.
IR-Spektrum: 162o K (C=C)

Auf Zugabe von BRADYs Reagenz zu dem Enamin fiel erst nach mehreren Stunden ein Niederschlag von Isobutyrophenon-2,4-DNPH aus, der sich leicht aus Äthanol umkristallisieren ließ. Schmp. 163° (Lit. 163°)
Verbrennungsanalyse: $C_{16}H_{16}N_4O_4$ (328,32)

1,1o75 mg Subst.: o,6467 mg C und o,o539 mg H.
2,346 mg Subst.: o,357 ccm N_2 (28,5°, 744,6 Torr).
3,788 mg Subst.: o,729 mg O.

Ber.	C 58,53	H 4,81	N 17,o7	O 19,49
Gef.	C 58,39	H 4,87	N 16,88	O 19,24

(13) Umsetzung von 1-Dimethylamino-1-phenyl-2-methyl-propen-(1) mit Mesylchlorid und Triäthylamin

2,5 g (o,o143 Mol) XXXIII und 1,6 g (o,o159 Mol) Triäthylamin in 3o ccm Äther versetzte man bei Raumtemperatur

im Verlauf von 3o Min. mit einer Lösung von 1,8 g (o,o157 Mol) Mesylchlorid in 2o ccm Äther. Die Reaktionslösung wurde vom Triäthylamin-hydrochlorid abfiltriert und mit 2 n HCl ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase lieferte nach der üblichen sauer/basischen Trennung kristallines 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-3-phenyl-thietan-1,1-dioxid, das durch Umkristallisieren aus wenig CH_3OH und C_2H_5OH umkristallisiert wurde. Ausbeute 1,8 g (49,7 % d. Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 123°.

Verbrennungsanalyse: $C_{13}H_{19}NO_2S$ (253,29).

o,925o mg Subst.: o,57o4 mg C und o,o697 mg H.
4,922 mg Subst.: o,629 mg O.
7,546 mg Subst.: o,364 ccm N_2 (28,5°, 744,6 Torr).
9,855 mg Subst.: 3,97 ccm o,o2 n $Ba(ClO_4)_2$.

Ber.	C 61,64	H 7,56	N 5,53	O 12,64	S 12,64
Gef.	C 61,66	H 7,54	N 5,35	O 12,78	S 12,92

V. Vergleichssynthese der ß-Amino-ß-lactame durch stufenweisen Aufbau

(1) Umsetzung von 1-Morpholino-2-methyl-propen-(1) mit Phosgen, Anilin und Triäthylamin

Als Reaktionsgefäß diente ein Dreihalskolben, in dessen Boden eine Glasfritte mit anschließendem Hahn eingeschmolzen war. 4,o g (o,o41 Mol) Phosgen wurden in 5o ccm Petroläther (Sdp. 5o-7o°) bei -1o° gelöst und bei 0° unter kräftigem Rühren tropfenweise mit 6,5 g (o,o41 Mol) 1-Morpholino-2-methyl-propen-(1) in 2o ccm Petroläther versetzt. Es fiel ein farbloser, pulvriger Niederschlag aus, der nach zweistdg. Rühren abfiltriert, zweimal mit kaltem Petroläther gewaschen und anschließend in 7o ccm kaltem Benzol aufgeschlämmt wurde. Dazu tropfte man bei 0° 3,8 g (o,o41 Mol) Anilin in 3o ccm Benzol. Nach dreistdg. Rühren fügte man 15 g (o,149 Mol) Triäthylamin in 5o ccm Benzol hinzu

und rührte weitere drei Stdn., wobei man die farblose Suspension sich langsam auf Zimmertemperatur erwärmen ließ. Anschließend wurde die benzolische Lösung von dem farblosen Niederschlag abgesaugt und mit 2 n HCl geschüttelt. Die organische Phase wurde eingedampft und lieferte mit BRADYs Reagenz 4,13 g (27,5 % d. Th.) brauner Nadeln von Dimethyl-malonaldehydsäureanilid-2,4-DNPH. Schmp. und Misch-Schmp. lagen bei 146°.

(2) Umsetzung von 1-(N-Methyl-anilino)-2-methyl-propen-(1) mit Phosgen, Anilin und Triäthylamin

Zu 45,4 g (o,282 Mol) 1-(N-Methyl-anilino)-2-methyl-propen-(1) in 1oo ccm Petroläther wurden innerhalb einer Stunde 29,7 g (o,3 Mol) Phosgen in 1oo ccm Petroläther getropft. Erst beim langsamen Erwärmen auf 2o-3o° fiel ein farbloser Niederschlag aus, der sich schon während des Eintropfens teilweise zu einem gelben Öl zersetzte. Der Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Petroläther gewaschen und in 1oo ccm kaltem Benzol aufgeschlämmt, wobei sich die öligen Bestandteile weitgehend lösten. Beim langsamen Eintropfen von 26,2 g (o,282 Mol) Anilin in 3o ccm Benzol verstärkte sich der farblose Niederschlag, und es entstand in schneller Reaktion eine große Menge eines zähen Harzes, das den Rührer stark behinderte. Nach einer Stunde tropfte man langsam 55 g (o,544 Mol) Triäthylamin ein und rührte drei Stdn. unter langsamem Erwärmen auf 3o°. Die Lösung wurde abgesaugt und der Niederschlag einmal mit Benzol gewaschen, wobei sich ein Teil des harzigen Produktes löste. Die vereinigten benzolischen Lösungen hinterließen beim Eindampfen 4o,5 g eines zähflüssigen Öles, dessen IR-Spektrum die ß-Lactambande bei 176o K und daneben in vergleichbarer Stärke eine Fremdbande bei 1675 K zeigte. Das Öl war mit wenig Äther mischbar, schied aber auf Zusatz von viel Äther einen schmierigen Niederschlag aus, dessen IR-Spektrum sich von dem des Öls nicht unterschied. Auch durch Umkristallisieren aus Petroläther oder Lösen in wenig Äther und Fällen mit

Petroläther konnte das ß-Lactam nicht von dem Nebenprodukt befreit werden. In allen anderen Lösungsmitteln war das Öl unbegrenzt löslich. Schließlich wurde es mit Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt, filtriert und nach Zugabe eines Impfkristalls von einem Vergleichspräparat auf -6o° abgekühlt. Im Laufe von drei Monaten schieden sich 2,1 g (2,8% d. Th.) 4-(N-Methyl-anilino)-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) in Form schmieriger, rotbrauner Kristalle ab, die durch Umkristallisieren aus Äther gereinigt wurden und den Schmp. 114° besaßen. Der Misch-Schmp. mit der aus Enamin und Isocyanat hergestellten Vergleichssubstanz zeigte keine Depression.

1o % der Mutterlauge ergab auf Zusatz von BRADYs Reagenz 2,3 g (8,8 % d. Th.) III vom Schmp. und Misch-Schmp. 18o°.

F. IR-Spektren

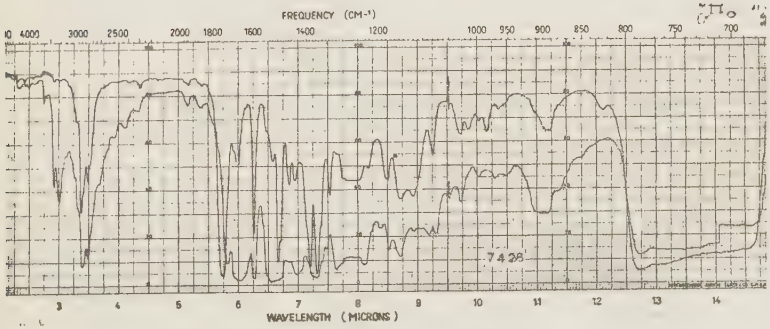


Abb. 6a: 4-Pyrrolidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) in KBr (vgl. S.18).

b: 4-Pyrrolidino-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidinon-(2) nach 2-stdgm. Liegen an der Luft in KBr (vgl. S.19).

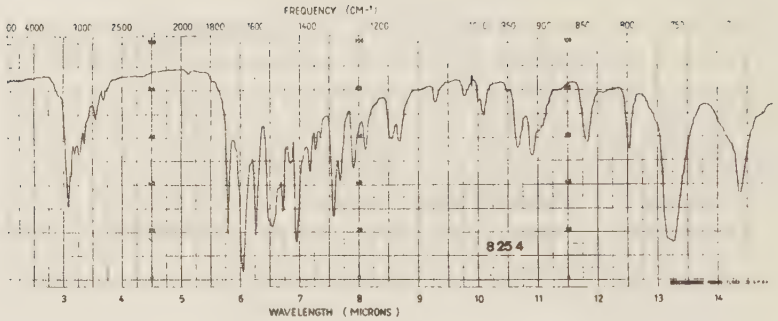


Abb. 7 : Dimethyl-malonaldehydsäureanilid in KBr
(vgl. S.19, 72).

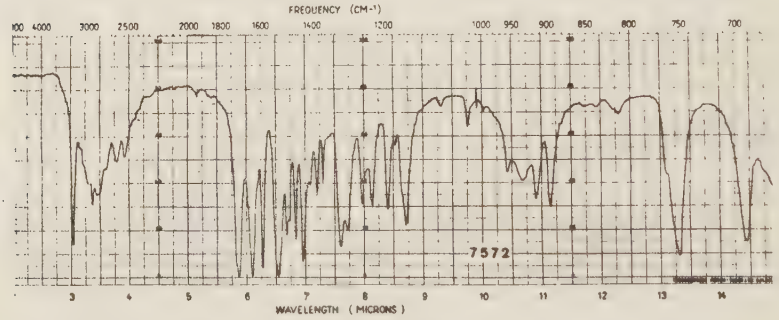


Abb. 8 : Dimethylmalonsäure-monoanilid in KBr
(vgl. S.21, 74).

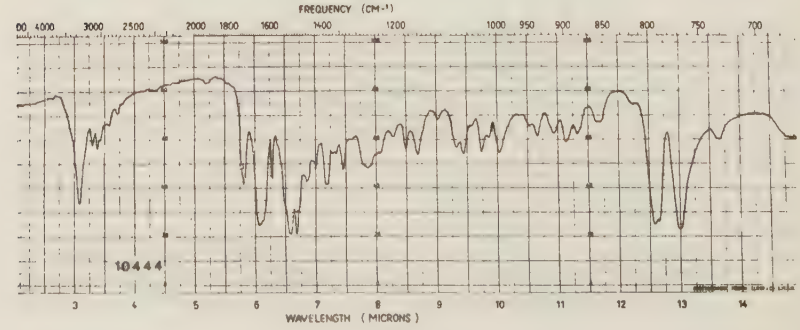


Abb. 9 : Dimethyl-malonaldehydsäure-α-naphthylamid in KBr
(vgl. S.27).

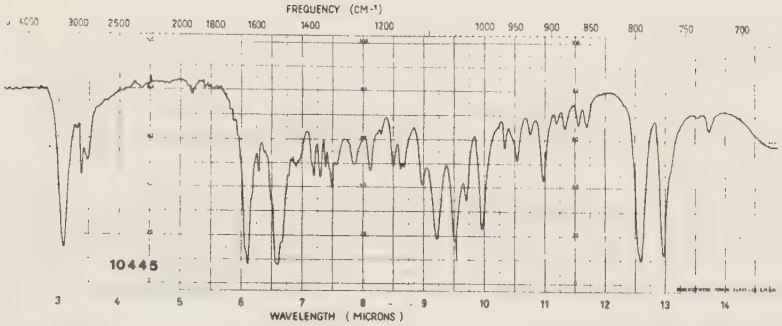


Abb. 1o : Additionsprodukt aus einem Mol Dimethyl-malonaldehyd-säure-α-naphthylamid und einem Mol C_2H_5OH in KBr (vgl. S.27).

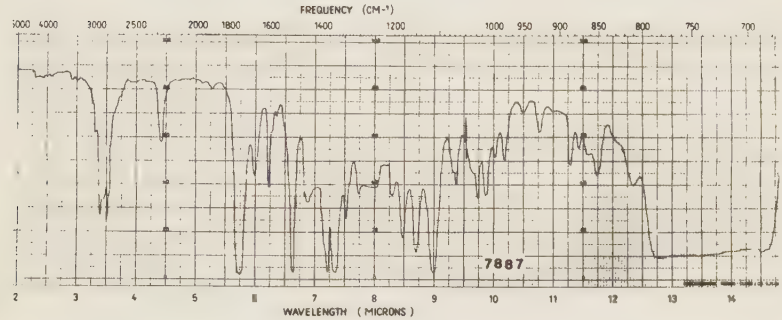


Abb. 11 : Bis- 4-(4-Morpholino-2-oxo-3,3-dimethyl-azetidino)-phenyl -methan nach partieller Zersetzung im Vakuum, in CH_2Cl_2 (vgl. S.33).

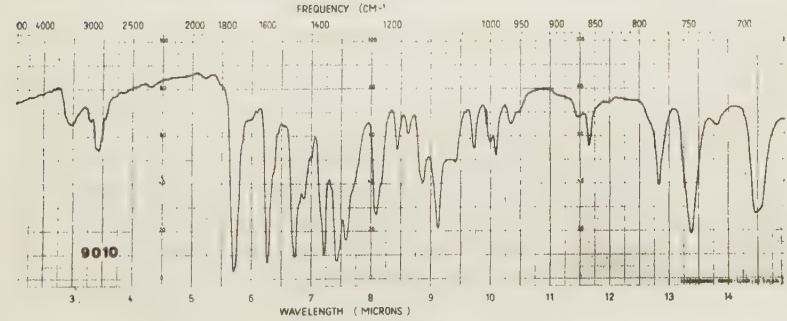


Abb. 12: 1,4-Bis- 4-(N-Methylanilino)-2-oxo-3,3-dimethyl-azetidino -benzol in KBr (vgl. S.34, 85).

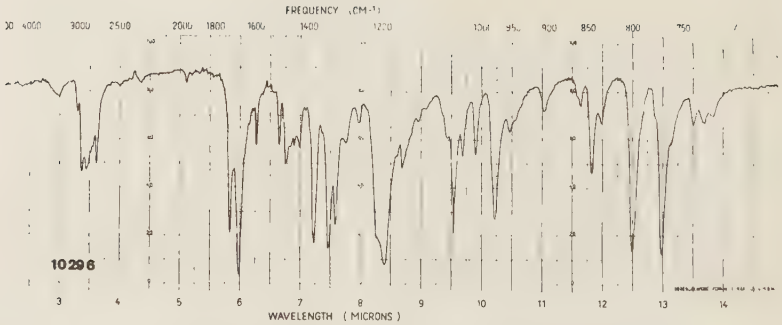


Abb. 13 : 6-Dimethylamino-3,3,5,5-tetramethyl-1-(α-naphthyl)-piperidindion-(2,4) in KBr (vgl. S.55)

Literaturverzeichnis

1) H. ADOLPH, Dissertation, Univ. Tübingen 1959.
2) R.G. ARNOLD, J.A. NELSON und J.J. VERBANC, Chem.Rev. 57, 47 (1957).
3) L.J. BELLAMY, "The Infra-Red Spectra of Complex Molecules", Methuen and Co. Ltd. (196o).
4) E. BENZING, Angew.Chem. 71, 521 (1959).
5) G.A. BERCHTOLD, J.org.Chemistry 26, 3o43 (1961).
6) E.P. BLANCHARD,Jr., J.org.Chemistry 28, 1397 (1963).
7) I.J. BOROWITZ, J.Amer.chem.Soc. 86, 1146 (1964).
8) O.L. BRADY, J.chem.Soc. (London) 1931, 757.
9) K.C. BRANNOCK, A. BELL, R.D. BURPITT und C.A. KELLY, J.org.Chemistry 26, 625 (1961).
1o) K.C. BRANNOCK, A. BELL, R.D. BURPITT und C.A. KELLY, J.org.Chemistry 29, 8o1 (1964).
11) K.C. BRANNOCK, R.D. BURPITT, V.W. GOODLETT und J.G. THWEATT, J.org.Chemistry 29, 813 (1964).
12) K.C. BRANNOCK, R.D. BURPITT, V.W. GOODLETT und J.G. THWEATT, J.org.Chemistry 29, 818 (1964).
13) N.T. CLARKE, J.R. JOHNSON und R. ROBINSON, "The Chemistry of Penicillin", Princeton University Press 1949.
14) D.H. CLEMENS und W.D. EMMONS, J.org.Chemistry 26, 767 (1961).
15) F. EFFENBERGER und R. GLEITER, Chem.Ber. 97, 1576 (1964).
16) S.K. FREEMAN, Analytic.Chem. 25, 175o (1953).
17) R. FUSCO, G. BIANCHETTI und S. ROSSI, Gazz.chim.ital. 91, 825 (1961).
18) R. GRAF, Liebigs Ann.Chem. 661, 111 (1963).
19) R. GRAF und E. MUNDLOS, DBP. 941847 (1956), Farbw.Hoechst; C. A. 56, 452 (1962).
2o) A. GRIESINGER, Dissertation, Univ. Tübingen 1963.
21) K.D. GUNDERMANN und R. HUCHTING, Chem.Ber. 92, 415 (1959).
22) H.K. HALL,Jr., J.Amer.chem.Soc. 79, 5441 (1957).

23) R.H. HASEK und J.C. MARTIN, J.org.Chemistry 26, 4775 (196
24) R.H. HASEK und J.C. MARTIN, J.org.Chemistry 28, 1468 (196
25) H. HENECKA, Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie 8, 412 (4. Aufl. 1952).
26) M.E. HERR und F.W. HEYL, J.Amer.chem.Soc. 74, 3627 (1952)
27) G. HILGETAG, Mitteilungsblatt der Chemischen Gesellschaft in der DDR 1o, 241 (1963).
28) G. HILGETAG, L. PAUL und A. DRAEGER, Chem.Ber. 96, 1697 (1963).
29) R.W. HOFFMANN und H. HÄUSER, Angew.Chem. 76, 346 (1964).
3o) B.E. HUDSON,Jr. und C.R. HAUSER, J.Amer.chem.Soc. 63, 3161 (1941).
31) S. HÜNIG, K. HÜBNER und E. BENZING, Chem.Ber. 95, 926 (1962).
32) J.I. JONES und N.G. SAVILL, J.chem.Soc. (London) 1957, 4392.
33) A. JOVTSCHEFF und F. FALK, J.prakt.Chem. (4) 13, 265 (1961).
34) R.D. KIMBROUGH,Jr., J.org.Chemistry 29, 1242 (1964).
35) M. KLEEMANN, Dissertation, Univ. Tübingen 1964.
36) L. KNORR, Liebigs Ann.Chem. 236, 75 (1886).
37) I.L. KNUNJANZ, E.J. RYTZLIN und N.P. GAMBARJAN, C. 1964.
38) J.C. KOGON, J.Amer.chem.Soc. 78, 4912 (1956).
39) M.E. KUEHNE, J.Amer.chem.Soc. 84, 837 (1962).
4o) J.A. MOORE, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", 19/2 (Compounds with Three- and Four-membered Rings), 917, Interscience Publishers, Inc. , New York 1964.
41) M.E. MUNK und Y.K. KIM, J.Amer.chem.Soc. 86, 2213 (1964)
42) G. OPITZ und H. ADOLPH, Angew.Chem. 74, 77 (1962).
43) G. OPITZ und A. GRIESINGER, Liebigs Ann.Chem. 665, 1o1 (1963).
44) G. OPITZ und M. KLEEMANN, Angew.Chem. 74, 32 (1962).
45) G. OPITZ und M. KLEEMANN, Liebigs Ann.Chem. 665, 114 (1963).
46) G. OPITZ, M. KLEEMANN und F. ZIMMERMANN, Angew.Chem. 73, 654 (1961).

47) G. OPITZ und J. KOCH, Angew.Chem. 75, 167 (1963).
48) G. OPITZ und F. ZIMMERMANN, Liebigs Ann.Chem. 662, 178 (1963).
49) M. PERELMAN und S.A. MIZSAK, J.Amer.chem.Soc. 84, 4988 (1962).
5o) S. ROSSI und W. BUTTA, Ann.Chimica 52, 381 (1962).
51) H.J. SAUNDERS und R.J. SLOCOMBE, Chem.Rev. 43, 2o3 (1948).
52) R. SCARPATI, Rend.Accad.Sci.fisiche mat., Napoli 25, 7 (1958); C.A. 55, 11423 (1961).
53) R. SCARPATI, G. DEL RE und T. MAONE, Rend.Accad.Sci. fisiche mat., Napoli 26, 2o (1959); C.A. 55,11423 (1963).
54) H. SCHEMPP, Diplomarbeit, Univ. Tübingen 1963.
55) W. SCHLENK, H. HILLEMANN und I. RODLOFF, Liebigs Ann. Chem. 487, 135 (1931).
56) S. SCHÜRING, Dissertation, Univ. Tübingen 1965.
57) J.C. SHEEHAN und J.J. RYAN, J.Amer.chem.Soc. 73, 12o4 (1951).
58) J.C. SHEEHAN und J.J. RYAN, J.Amer.chem.Soc. 73, 4367 (1951).
59) J.C. SHEEHAN und E.J. COREY, in R. ADAMS, Org.Reactions 9, 388 (1957).
6o) E.M. SMOLIN und L. RAPOPORT, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" (s-Triazine and Derivatives), 393, Interscience Publishers Inc., New York, 1959.
61) H. STAUDINGER, Liebigs Ann.Chem. 356, 51 (19o7).
62) H. STAUDINGER, Ber.dtsch.chem.Ges. 4o, 1145 (19o7).
63) H. STAUDINGER, Ber.dtsch.chem.Ges. 44, 521 (1911).
64) H. STAUDINGER, "Die KETENE", Enkeverlag, Stuttgart 1912.
65) H. STAUDINGER, H.W. KLEBER und P. KOBER, Liebigs Ann. Chem. 374, 1 (191o).
66) G. STORK, 16th National Organic Chem.Symposium of the Amer.chem.Soc., Seattle, Washington, June 15-17, 1959.
67) G. STORK und I.J. BOROWITZ, J.Amer.chem.Soc. 84, 313 (1962).
68) G. SUNAGAWA und N.YOSHIDA, J.pharmac.Soc. Japan 82, 826 (1962).

69) E. WEDEKIND, Liebigs Ann.Chem. 323, 246 (19o2).
7o) E. WEDEKIND und D. SCHENK, Ber.dtsch.chem.Ges. 44, 198 (1911).
71) T. WIELAND, Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie" 11/2, 518 (4. Aufl. 1958).
72) W. WISLICENUS und R. ERBE, Liebigs Ann.Chem. 421, 119 (192o).
73) N. YOSHIDA, J.pharmac.Soc. Japan 82, 835 (1962).
74) N. YOSHIDA, J.pharmac.Soc. Japan 82, 846 (1962).
75) F. ZIMMERMANN, Dissertation, Univ. Tübingen 1964.

Lebenslauf

Am 26. Dezember 1937 wurde ich, Jürgen Koch, als Sohn des Ingenieurs Friedrich Koch und seiner Ehefrau Cordula, geb. Tofft, in Lübeck geboren.
Vom Herbst 1943 bis zum Frühjahr 1949 besuchte ich die Delftor-Volksschule in Itzehoe/Holstein und anschließend das neusprachliche Gymnasium der Kaiser-Karl-Schule in Itzehoe, die ich 1956 mit dem Reifezeugnis verließ.
Im Sommersemester 1956 begann ich in Würzburg an der Julius-Maximilians-Universität das Studium der Chemie und legte dort im Wintersemester 1958/59 die Diplom-Vorprüfung ab.
Seit dem Sommersemester 1959 studierte ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Hier bestand ich im Mai 1962 die mündliche Diplom-Hauptprüfung. Anschließend führte ich die Diplom- und Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Dozent Dr. G. Opitz durch.

Meine akademische Ausbildung verdanke ich folgenden Herren Professoren und Dozenten:

in Chemie: G. Briegleb, K. Brodersen, G. Fischer, M. Hanack, H. Hellmann, G. Kortüm, F. Lingens, E. Müller, G. Opitz, A. Roedig, W. Rüdorff, F. Seel, S. Skraup, W. Strohmeier, H. Suhr,

in Physik und Mathematik: H.W. Knobloch, H. Kulenkampff, G. Mack, G. Möllenstedt, R. Mühleisen,

in Urgeschichte: W. Kimmig, G. Riek.